

Automatisierte vs. individualisierte Auswertung
polysomnographischer Aufzeichnungen von Frühgeborenen:
hat es therapeutische Konsequenzen?

- Eine retrospektive monozentrische Studie -

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Sarah Eder

geboren am 14.10.1992 in Bad Kreuznach

Gutachter

1. Herr Prof. Dr. med. Hans Proquitté, Universitätsklinikum Jena
2. Frau PD Dr. med. Tanja Groten, Universitätsklinikum Jena
3. Herr Prof. Dr. med. Thomas Erler, Klinikum Westbrandenburg Potsdam

Tag der öffentlichen Verteidigung: 04.11.2019

Gewidmet meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VI
1 ZUSAMMENFASSUNG	1
2 EINLEITUNG.....	2
2.1 POLYSOMNOGRAPHIE.....	2
2.2 INZIDENZ, ÄTIOLOGIE UND THERAPIEGRUNDLAGEN DER APNOEN BEI FRÜHGEBORENEN.....	3
2.3 WIRKUNG, NEBENWIRKUNGEN UND LANGZEITEFFEKTE EINER COFFEIN-THERAPIE	5
3 ZIELSTELLUNG	8
4 PATIENTEN & METHODIK.....	10
4.1 PATIENTENKOLLEKTIV	10
4.2 POLYSOMNOGRAPHIE.....	12
4.2.1 Standards polysomnographischer Untersuchungen.....	12
4.2.2 Untersuchungsparameter.....	13
4.2.3 Schlafstadien.....	15
4.2.4 Respiratorische Ereignisse	17
4.2.5 Auswertung	20
4.3 STATISTIK	21
5 ERGEBNISSE.....	22
5.1 SCHLAFSTADIEN	22
5.2 KARDIORESPIRATORISCHE PARAMETER.....	24
5.3 EINFLUSS DER DIAGNOSEN AUF RESPIRATORISCHE PARAMETER	30
5.4 EINFLUSS DER COFFEIN-THERAPIE AUF ERHOBENE PARAMETER	34
5.5 VERGLEICH ZWEIER GRUPPEN ANHAND DER NOTWENDIGKEIT EINER COFFEIN-THERAPIE	36
5.6 ENTWICKLUNG ZWEIER GRUPPEN AUSGEHEND VON DER INITIALEN THERAPIEENTSCHEIDUNG	38
5.7 VERGLEICH DER ERGEBNISSE VERSCHIEDENER AUSWERTER.....	40
5.8 THERAPIEEMPFEHLUNG VON COFFEIN IN ABHÄNGIGKEIT VOM AUSWERTER.....	48
6 DISKUSSION.....	50
6.1 SCHLAFSTADIEN	50
6.2 KARDIORESPIRATORISCHE PARAMETER.....	51
6.3 EINFLUSS DER DIAGNOSEN AUF RESPIRATORISCHE PARAMETER	54
6.4 EINFLUSS DER COFFEIN-THERAPIE AUF ERHOBENE PARAMETER	56
6.5 ENTWICKLUNG ZWEIER GRUPPEN AUSGEHEND VON DER INITIALEN THERAPIEENTSCHEIDUNG	57
6.6 VERGLEICH DER ERGEBNISSE VERSCHIEDENER AUSWERTER.....	59
6.7 THERAPIEEMPFEHLUNG VON COFFEIN IN ABHÄNGIGKEIT VOM AUSWERTER.....	61
6.8 LIMITATIONEN	63

7	SCHLUSSFOLGERUNGEN	64
8	LITERATURVERZEICHNIS.....	VII
9	ANHANG.....	XIII
9.1	TABELLENVERZEICHNIS	XIII
9.2	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	XIV
9.3	DANKSAGUNG.....	XVI
9.4	LEBENS LAUF	XVII
9.5	EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG	XVIII

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AASM	American Academy of Sleep Medicine
AF	Atemfrequenz
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
AS	Active Sleep, Aktiver Schlaf, REM
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
bpm	beats per minute, Herzschläge pro Minute
CPAP	continuous positive airway pressure, kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
DI	Desaturationsindex
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
GAI	Gemischte-Apnoe-Index
HF	Herzfrequenz
HI	Hypopnoe-Index
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
NREM	non-Rapid-Eye-Movement
n.s.	nicht signifikant
OAI	Obstruktive-Apnoe-Index
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PMA	Postmenstruelles Alter
QS	Quiet Sleep, Ruhiger Schlaf, NREM
REM	Rapid-Eye-Movement
SBAS	Schlafbezogene Atemstörungen
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
TIB	Time In Bed, Bettzeit
TST	Total Sleep Time, Gesamtschlafzeit
VET	voraussichtlicher Entbindungstermin
ZAI	Zentrale-Apnoe-Index

1 ZUSAMMENFASSUNG

Frühgeborene stellen eine besondere Population in unserer Gesellschaft dar und bedürfen einer intensiven medizinischen und schonenden Pflege sowie Behandlung. Apnoen treten bei diesen Individuen häufiger auf als bei Reifgeborenen. Um die Schwere der Apnoen einschätzen zu können, erhalten diese Kinder eine aufwendige polysomnographische Untersuchung, die bei der Entscheidung über eine weitere Diagnostik als auch Therapie behilflich ist. Bei der Auswertung dieser Aufzeichnungen ist es von großer Bedeutung, sorgfältig vorzugehen, um ein möglichst individuelles Ergebnis zu erhalten und so gegebenenfalls weitere Diagnostik und Behandlungen veranlassen zu können.

In dieser Arbeit wird anhand von 108 Frühgeborenen die intraindividuelle Entwicklung einiger polysomnographischer Parameter, wie Schlafstadien und kardiorespiratorische Ereignisse, über einen Zeitraum von sechs Monaten dargestellt. Welchen Einfluss die Diagnosen der Frühgeborenen und eine Coffeingabe auf die Ergebnisse der Schlaflaboruntersuchung haben, soll ebenfalls untersucht werden. Zudem wird die klassische individualisierte Auswertung mit einer automatisierten Auswertung verglichen, um die Folgen einer fehlenden individualisierten Evaluation, insbesondere bezüglich einer Therapie mit Coffeincitrat, deutlich zu machen.

Die vorliegende Arbeit hat ergeben, dass sich auch intraindividuell eine Dynamik der polysomnographischen Parameter zeigt. Der Aktive Schlaf nimmt mit der Zeit ab, der Ruhige Schlaf demzufolge zu. Schlafbezogene Atemstörungen präsentieren sich vor allem initial erhöht, verglichen mit reifgeborenen Individuen. Im Verlauf über die sechs Monate erfolgte eine Anpassung an die Werte gesunder und termingeborener Kinder.

Im Vergleich der individualisierten mit der automatisierten Auswertung fielen durch die automatisierte Beurteilung deutlich höhere Werte in den Apnoe-Indices auf. Folglich würden im Mittel 57 % der untersuchten Kinder eine Coffein-Therapie erhalten, die nach individualisierter Auswertung nicht erforderlich gewesen wäre, hinzukommen unnötige ökonomische Belastungen des Gesundheitssystems. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer individualisierten Re-Evaluation der polysomnographischen Aufzeichnungen, um einem individuellen Ergebnis und einer persönlichen Behandlung gerecht zu werden.

Referenzwerte für gesunde Frühgeborene in den ersten Lebensmonaten würden die Einordnung der Ergebnisse vereinfachen und sollten zukünftig angefertigt werden, um diese Population besser abbilden zu können.

2 EINLEITUNG

2.1 POLYSOMNOGRAPHIE

Die Polysomnographie ist eine weit verbreitete Methode zur Evaluation der Schlafarchitektur und schlafbezogener Atemstörungen.

Die American Academy of Sleep Medicine (AASM) stellte 2007 erstmals umfassende Richtlinien auf, um nicht nur die Schlafphasen, sondern auch die respiratorischen Ereignisse sowie Bewegungen und Herzaktionen einordnen zu können (Iber et al. 2007). In 2012 wurde zudem ein Update dessen mit einigen Aktualisierungen herausgegeben (Berry et al. 2012). Zuvor nutzten viele Studien unterschiedliche Definitionen, zum Beispiel für die Länge einer Apnoe (Niewerth und Wiater 2000, Schlüter et al. 2001, Ng und Chan 2013).

Zu den polysomnographischen Standards gehören ein ordnungsgemäßes Equipment, was die Ermittlung aller notwendigen Parameter ermöglicht. Wiater und Niewerth (2000) erarbeiteten gemeinsam mit der Arbeitsgruppe Pädiatrie der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) solche Standards für Säuglinge und Kinder. Hierzu ist es notwendig eine Videoaufzeichnung, ein Elektroenzephalogramm (EEG), Elektrookulogramm (EOG), Elektromyogramm (EMG), Elektrokardiogramm (EKG), die Atemexkursionen, den oronasalen Luftstrom, die Sauerstoffsättigung (SpO_2) und die transkutanen Kohlendioxidpartialdrücke (pCO_2) abzuleiten.

Anhand des „Atlas der Schlafstadien und des Wachseins im Entwicklungsgang vom Säugling zum Jugendlichen“ werden die altersspezifischen Besonderheiten (Scholle und Feldmann-Ulrich 2007, Anders et al. 1971) zur Klassifikation der Schlafstadien dargestellt.

Es gibt viele Studien, die Reifgeborene untersuchten und Referenzwerte für Kinder ab einem Jahr (Scholle et al. 2011a, Scholle et al. 2011b) bzw. für Kinder in den ersten zwei Lebensjahren (Niewerth und Wiater 2000, Schlüter et al. 2001) angefertigt haben.

Es gibt jedoch nur wenige Studien, die sich mit den ersten Monaten nach der Geburt intensiv beschäftigen und Referenzwerte für diese Phase beschreiben (Brockmann et al. 2013). Dabei ist es gerade diese Zeit, in der viele schlafarchitektonische Veränderungen geschehen und sich das Atemzentrum rasch weiterentwickelt.

Eine Indikation für eine polysomnographische Untersuchung speziell bei Frühgeborenen ist gegeben bei (Joosten et al. 2017):

- unreifem Atemmuster / persistierenden Apnoen bei Frühgeburtlichkeit,
- obstruktiver Schlafapnoe,
- bronchopulmonaler Dysplasie (BPD) und
- verändertem Schlaf (häufiges nächtliches Erwachen, lange Tagschlafphasen).

2.2 INZIDENZ, ÄTIOLOGIE UND THERAPIEGRUNDLAGEN DER APNOEN BEI FRÜHGEBORENEN

Atemaussetzer, sogenannte Apnoen, werden bei Frühgeborenen vielfach diagnostiziert und weisen mit abnehmendem Gestationsalter eine steigende Inzidenz auf (Henderson-Smart 1981). Unter einem postmenstruellen Alter (PMA) von 28 Wochen kam es bei allen Kindern zu Apnoen, anschließend nimmt die Inzidenz zunehmend ab. Sind es in der 30. Woche PMA noch 85 %, so präsentieren nur noch 20 % der in der 34. Woche geborenen Kinder Apnoen (Henderson-Smart 1981). Henderson-Smart postulierte zudem, dass bei 98 % der Kinder die Apnoen zum Zeitpunkt des voraussichtlichen Entbindungstermins (VET) sistierten. Nun treten Apnoen aber nachgewiesenermaßen auch nach diesem Zeitraum noch auf, dies trifft vor allem auf Frühgeborene zu, die vor der 28. Woche geboren wurden (Eichenwald et al. 1997).

Die Apnoen können in zentrale, obstruktive und gemischte Apnoen unterteilt werden. Länger anhaltende Atemaussetzer gehen häufig mit schweren Entsättigungen (Desaturationen) sowie Bradykardien einher und erlangen dadurch schließlich eine klinische Relevanz.

Die Ursache dieser vermehrten Apnoen bei Frühgeborenen wird generell mit der Unreife des Atemzentrums begründet. Die noch mangelhaft ausgebildete Rückkopplung von Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid mit zentralen als auch peripheren Chemorezeptoren scheinen hier eine wesentliche Rolle zu spielen (Darnall 2010, MacFarlane et al. 2013, Mathew 2011). Auf die einzelnen Mechanismen und Vorgänge wird in dieser Arbeit jedoch nicht näher eingegangen.

Um weitreichende Folgen bis hin zum plötzlichen Kindstod im häuslichen Milieu zu vermeiden, ist je nach Ausmaß der Apnoen eine adäquate Therapie notwendig. Eine

Maßnahme, die sich leicht umsetzen lässt, ist die Lagerung während des Schlafs. Keene et al. (2000) stellten fest, dass es keinen Unterschied zwischen der Bauch- und Rückenlagerung bezüglich des Vorkommens von Apnoen, Bradykardien und Desaturationen gibt. Pichler et al. (2001) gaben an, dass es abhängig von der Schlafposition auch keine signifikanten Veränderungen der cerebralen Hämodynamik während der Apnoen bei Frühgeborenen gebe. Ob die Kinder auf dem Rücken oder Bauch liegen, scheint demnach nicht unbedingt relevant zu sein. Bei einer Oberkörper-Hochlagerung von 15° konnten dagegen signifikant weniger Bradykardien und Hypoxämien gemessen werden. Am besten zeigte sich der Effekt auf isoliert auftretende Hypoxämien, die bei Hochlagerung signifikant seltener nachgewiesen wurden (Jenni et al. 1997).

Eine weitere Therapieoption stellt die nicht-invasive Beatmung mit einem kontinuierlichen positiven Atemwegsdruck (CPAP) dar. Hierbei werden die Atemwege während der Inspiration als auch Expiration offengehalten, damit verhindert dieses Verfahren ein Kollabieren der Atemwege. Miller et al. (1984) fanden heraus, dass diese Form der nicht-invasiven Beatmung selektiv obstruktive Apnoen und Apnoen mit einem obstruktiven Anteil, also gemischte Apnoen, signifikant reduziert. Einen Einfluss auf zentrale Apnoen zeigte sich in Studien nicht (Miller et al. 1985, Kurz 1999) und damit ist es nicht absolut indiziert CPAP zur Therapie alleiniger zentraler Apnoen anzuwenden.

Da die Sauerstoffsättigung auch in der Rückkopplung mit Chemorezeptoren eine wesentliche Rolle spielt, ist durchaus an die Gabe von Sauerstoff zu denken. Hierbei ist es wichtig, einen optimalen Bereich der anzustrebenden SpO₂ zu erreichen. In Studien konnte gezeigt werden, dass durch zusätzlich verabreichten Sauerstoff der Apnoe-Index signifikant reduziert und ebenso der Schlafanteil mit periodischer Atmung vermindert wurde (Simakajornboon et al. 2002). Ein signifikanter Effekt auf die einzelnen Apnoe-Formen konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Höhere Zielbereiche für die SpO₂ (94-96 %) führten bei Kindern mit chronischen Lungenerkrankungen zu deutlich weniger schweren spontanen Entsättigungen (McEvoy et al. 1993). Carlo et al. (2010) fanden in ihrer Studie heraus, dass ein niedrigerer Zielbereich von 85 bis 89 % im Vergleich mit einem höheren Bereich von 91 bis 95 % mit einer signifikant höheren Mortalität, jedoch einem signifikant niedrigeren Anteil an schweren Retinopathien einherging. Bezüglich der Mortalität ist demzufolge eher ein Zielbereich von 91 bis 95 % bei Frühgeborenen vorteilhaft.

Die medikamentöse Therapie der Apnoen besteht in der Gabe von Methylxanthinen. Hier kommen Coffeincitrat (im Folgenden Coffein genannt) und Theophyllin in Frage. Mehrere Studien berichten von einer höheren therapeutischen Breite, weniger Nebenwirkungen, einer besseren enteralen Resorption als auch einer längeren Halbwertszeit bei Coffein verglichen mit Theophyllin (Schoen et al. 2014, Henderson-Smart und Steer 2010). Coffein ist somit das Medikament der ersten Wahl zur Behandlung der Apnoen bei Frühgeborenen.

2.3 WIRKUNG, NEBENWIRKUNGEN UND LANGZEITEFFEKTE EINER COFFEIN-THERAPIE

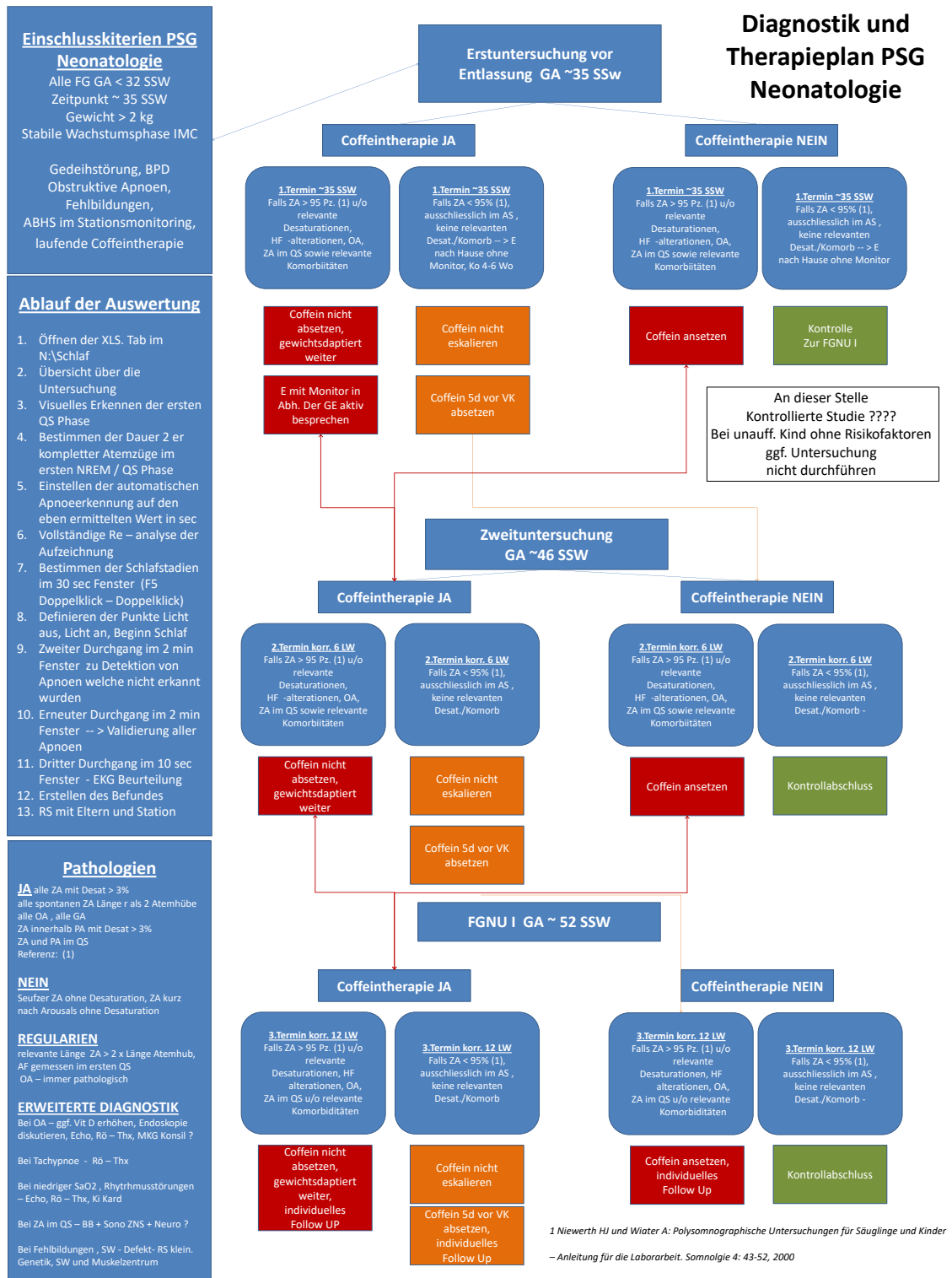
Coffein wirkt als Antagonist an den Adenosin-Rezeptoren, insbesondere an den A_1 - und A_{2A} -Rezeptoren und hebt damit die hemmende Wirkung des Adenosins im zentralen Atemzentrum auf (Atik et al. 2017).

Die Wirkung des Coffeins ist durchaus vielfältig. Es führt unter anderem zu einem Anstieg der Ventilation und des Tidalvolumens, die Atemfrequenz zeigt sich durch eine Coffeingabe nicht signifikant erhöht (Aranda et al. 1983). Der Sauerstoffverbrauch nimmt unter Coffein zu (Bauer et al. 2001). Die wesentliche Wirkung, von welcher in der Therapie der Apnoen bei Frühgeburtlichkeit Gebrauch gemacht wird, ist schließlich die signifikante Reduktion der Atemaussetzer (Julien et al. 2010, Aranda et al. 1977, Erenberg et al. 2000, Murat et al. 1981, Parikka et al. 2015).

Schmidt et al. (2006) stellten fest, dass es unter kontrollierten Bedingungen mit adäquater Dosis keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Nebenwirkungen, verglichen mit der Placebo-Gruppe, gab. Lediglich die Gewichtszunahme war bei Kindern mit Coffein innerhalb der ersten drei Wochen nach Therapiebeginn etwas verzögert. Schwere Nebenwirkungen treten nahezu nur bei Überdosierungen auf. Ergenekon et al. (2001) schilderte anhand eines Fallberichts die Folgen einer erheblichen Intoxikation mit einer Dosis von 300 mg/kg Körpergewicht. Bei dem Frühgeborenen kam es zu einer Tachykardie bis 220 bpm, einer Tachypnoe bis 80/min, einem Tremor, einer stark erhöhten Diurese, einer metabolischen Azidose, Hyponatriämie, Hypokaliämie sowie Hyperglykämie.

In einer großen multizentrischen Studie von Schmidt et al. (2006) wurden die weiteren Effekte der Coffein-Therapie untersucht. Es konnte herausgefunden werden, dass durch Coffein die Rate der Erkrankung mit einer BPD signifikant reduziert wurde. Das Überleben ohne neurologische Entwicklungsstörungen in einem korrigierten Alter von 18 und 21 Monaten konnte signifikant verbessert werden (Schmidt et al. 2007). Im Schulalter konnten keine Unterschiede bezüglich der Schlafqualität und -quantität zwischen ehemaliger Coffein- und Placebo-Gruppe festgestellt werden (Marcus et al. 2014). Insgesamt kann von einer guten therapeutischen Sicherheit ausgegangen werden, ein therapeutisches Drug-Monitoring wird daher nicht empfohlen (Natarajan et al. 2007). Da die Langzeit-Effekte in der Studie von Schmidt et al. (2007) am besten untersucht wurden, beträgt die empfohlene Initialdosis 20 mg/kg Körpergewicht pro Tag, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 5-10 mg/kg Körpergewicht pro Tag.

Für die Indikation einer Coffein-Therapie gibt es keine regulären Empfehlungen. Im pädiatrischen Schlaflabor des Universitätsklinikums Jena existiert daher ein interner Standard. Hierzu werden als Referenzwerte die Ergebnisse der Arbeit von Niewerth und Wiater (2000) verwendet. Dabei ist die 95. Perzentile des Zentrale-Apnoe-Index (ZAI) relevant. Wird diese in der jeweiligen Altersgruppe überschritten und/oder treten relevante Entsättigungen, Herzfrequenzalterationen, obstruktive Apnoen, zentrale Apnoen im Ruhigen Schlaf (QS) oder relevante Komorbiditäten auf, ist eine Coffein-Therapie indiziert (Abbildung 1). Relevant ist in jedem individuellen Fall die Gesamteinschätzung, gegebenenfalls wird auch die Mitgabe eines Heim-Monitors notwendig.



3 ZIELSTELLUNG

Im klinischen Alltag fallen viele polysomnographische Untersuchungen bei Kindern aufgrund unterschiedlichster Indikationen an. Einen großen Teil machen Frühgeborene aus, da sie zudem ein Risiko für den plötzlichen Kindstod darstellen. Demzufolge erhalten am Universitätsklinikum Jena fast alle frühgeborenen Kinder eine Untersuchung zum erwarteten Entbindungstermin und gegebenenfalls weitere zur ersten und zweiten Frühgeborenen-Nachuntersuchung im korrigierten Alter von drei und sechs Monaten.

Da es gewissermaßen keine Referenzwerte für diese kleine Population gibt und bisher zum Abschätzen einer Therapienotwendigkeit Referenzbereiche gesunder reifgeborener Kinder verwendet wurden, fanden die vorhandenen Daten des Universitätsklinikums Jena aus dem Jahr 2010 bis 2014 Verwendung, um die Entwicklung der Schlafphasen und der damit assoziierten Ereignisse retrospektiv genauer zu untersuchen.

Dabei geht es vor allem um die schlafbezogenen Atemstörungen und deren Verlauf innerhalb der ersten sechs Monate nach dem ursprünglichen Geburtstermin und somit in einer Phase, in der es zu großen Veränderungen der Schlafarchitektur und den respiratorischen Ereignissen kommt. Welchen Einfluss dabei die verschiedenen Begleiterkrankungen und eine eventuelle Coffeingabe haben, soll ebenso geprüft werden. Der Vergleich zwischen automatisierter und individualisierter Auswertung wurde gleichfalls untersucht, um hier vor allem die Abweichungen darzustellen und die damit relevanten Unterschiede in den Therapieempfehlungen bezüglich einer Coffein-Therapie. Dies stellt einen Großteil der erhobenen Untersuchungen dar.

Es wurde nicht beabsichtigt, Referenzbereiche zu erstellen, vielmehr soll eine Entwicklung verschiedener Parameter dargestellt werden. Es wurden dazu nicht ausschließlich gesunde Kinder, sondern ebenso Kinder mit den verschiedensten Diagnosen eingeschlossen, um so eine möglichst repräsentative Population aus dem klinischen Alltag abzubilden.

Zudem konnte bei der großen Anzahl der bereits untersuchten Kinder sichergestellt werden, dass nur die Individuen eingeschlossen wurden, die zu allen der drei festgelegten Zeitpunkte eine polysomnographische Aufzeichnung erhielten. Somit wurden keine voneinander unabhängigen Gruppen gewählt.

Im Einzelnen bedeutet dies:

- Zeigen die polysomnographischen Parameter bei Frühgeborenen in den ersten sechs Lebensmonaten eine ähnliche Entwicklung wie bei Reifgeborenen?
- Haben die festgestellten Diagnosen bzw. eine Coffeingabe während der Untersuchung einen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse der Schlaflaboruntersuchung?
- Unterscheiden sich die Ergebnisse der automatisierten von denen der individualisierten Auswertung und hat dies Auswirkungen auf die Therapieempfehlung mit Coffein?
- Können die unterschiedlichen Ergebnisse, die bei den Kindern initial zur Therapieempfehlung führten, auch noch nach drei und sechs Monaten nachvollzogen werden?

4 PATIENTEN & METHODIK

4.1 PATIENTENKOLLEKTIV

Von April 2010 bis Juli 2014 wurden insgesamt 2075 polysomnographische Aufzeichnungen im pädiatrischen Schlaflabor des Universitätsklinikums Jena durchgeführt, davon bereits 1714 Aufnahmen von 801 Kindern im ersten Lebensjahr. Insgesamt entfielen 1371 Untersuchungen auf Frühgeborene und somit machen sie einen Großteil der pädiatrischen, schlafmedizinischen Arbeit am Uniklinikum Jena aus.

Um eine Datengrundlage zu schaffen, wurde das Patientenkollektiv retrospektiv nach den folgenden Kriterien ausgewählt. Eingeschlossen wurden ausschließlich Frühgeborene (< 37 . vollendete Gestationswoche), welche zu drei festgelegten Zeiträumen eine Polysomnographie erhielten. Um diese zeitlichen Spannen zu definieren, wurde zunächst eine Übersicht erstellt, aus der hervorging, zu welcher Zeit nach der Geburt sich die Untersuchungen häuften (Abbildung 2).

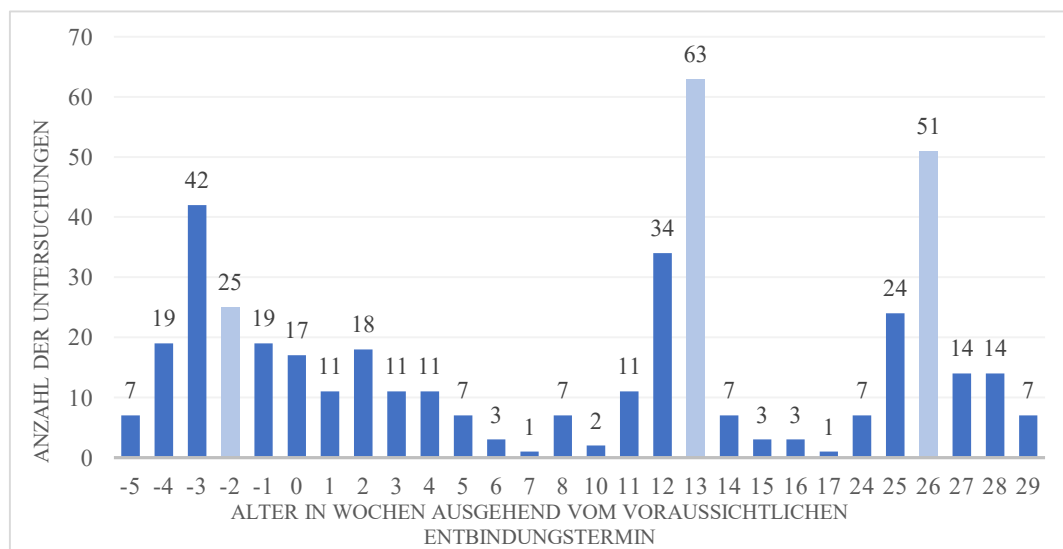


Abbildung 2 Darstellung der Kumulation polysomnographischer Aufzeichnungen bei Frühgeborenen des Uniklinikums Jena

Gipfel zeigen sich drei Wochen vor, sowie 13 und 26 Wochen nach dem voraussichtlichen Entbindungstermin (= 0). Die Mediane der drei Untersuchungszeiträume sind hellblau dargestellt.

Daraus ergaben sich die folgenden drei Häufigkeitsgipfel ausgehend vom voraussichtlichen Entbindungstermin:

- (1) drei Wochen vor bis zwei Wochen nach dem Geburtstermin,
- (2) 10-16 Wochen / ca. 3 Monate alt (korrigiertes Alter) und
- (3) 23-29 Wochen / ca. 6 Monate alt (korrigiertes Alter).

Im Anschluss wurden diejenigen Patienten ausgewählt, die in allen drei Zeiträumen eine schlafmedizinische Aufzeichnung erhielten, in der Summe waren dies 108 Frühgeborene (Abbildung 3). Die retrospektive Verarbeitung der Daten erfolgte mit der Genehmigung der zuständigen Ethikkommission (Nr. 5271-09/17).

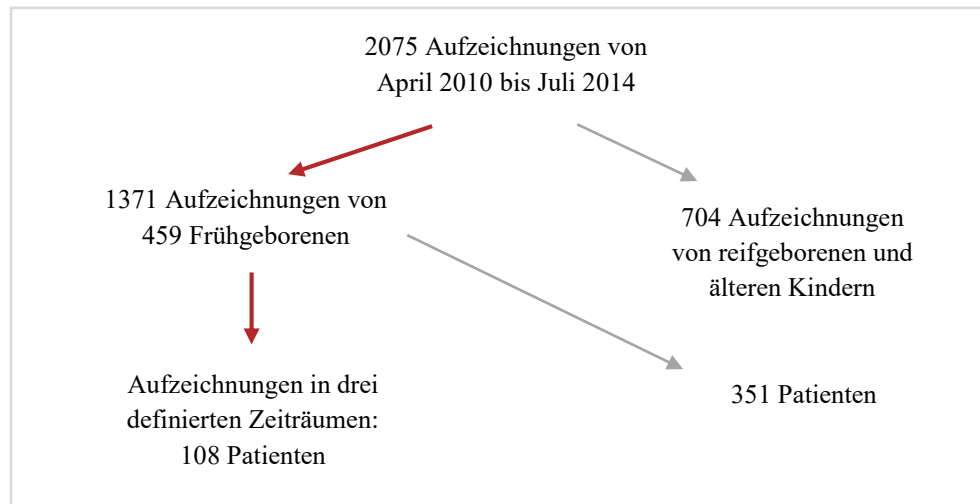


Abbildung 3 Verfahren zur Bestimmung des endgültigen Patientenkollektivs

Tabelle 1 stellt die Patientencharakteristika dar. Da nicht ausschließlich gesunde Individuen eingeschlossen wurden, zeigt Tabelle 2 die Diagnosen, die bei den Frühgeborenen bereits vor Beginn der polysomnographischen Untersuchungen festgestellt wurden und deren Häufigkeiten, Mehrfachnennungen sind zudem möglich.

Tabelle 1: Patientencharakteristika

n	108
Geschlecht (% männlich)	50,9
Gestationsalter (Wochen)	32 (25,5-36,0)
Geburtsgewicht (g)	1485 (669-2412)
Geburtslänge (cm)	41 (32-48)
Kopfumfang (cm)	29,5 (22,5-33,0)
APGAR 1	7 (2-9) [n = 106]
APGAR 5	8 (5-9,7) [n = 106]
APGAR 10	9 (7-10) [n = 106]
Surfactant erhalten (%)	34,3

Tabelle 2: Gestellte Diagnosen und deren Häufigkeiten (Mehrfachnennungen möglich)

Hyperbilirubinämie	77 %
Respiratorische Insuffizienz	71 %
Apnoen	60 %
Atemnotsyndrom	48 %
Anämie	35 %
Respiratorische Anpassungsstörung	33 %
Intraventrikuläre Hämorrhagie	22 %
Krampfanfälle	18 %
Infektionen	17 %
Apnoe-Bradykardie-Syndrom	15 %
Persistierender Ductus Arteriosus	15 %
Bronchopulmonale Dysplasie	11 %
Sepsis	9 %
Kreislaufinsuffizienz	7 %
Intrauterine Wachstumsretardierung	6 %
Atriumseptumdefekt	6 %
Hydrocephalus	4 %
Pneumonie	3 %
Ventrikelseptumdefekt	3 %
Pulmonale Hypertonie	2 %

4.2 POLYSOMNOGRAPHIE

4.2.1 STANDARDS POLYSOMNOGRAPHISCHER UNTERSUCHUNGEN

Polysomnographische Untersuchungen sollten unter besonderen Standards durchgeführt werden. Diese beschrieben unter anderem Wiater und Niewerth (2000) zusammen mit der DGSM. Dazu gehören ein Schlafraum mit der Möglichkeit diesen abzudunkeln und ein separater Beobachtungsraum. Die Aufzeichnungen sollten während der regulären Schlafzeiten der Kinder stattfinden, anzustreben sind dabei die nächtlichen Stunden. Bei Säuglingen in den ersten drei Lebensmonaten ist es auch möglich, das Monitoring im Tagesverlauf durchzuführen.

4.2.2 UNTERSUCHUNGSPARAMETER

Zur Bestimmung der Schlafstadien ist es erforderlich, mehrere EEG-Ableitungen zu erheben, dazu gehörten in der vorliegenden Arbeit F3M1, F4M2, C3M1, C4M2, O1M2, O2M2 (Abbildung 4). Zudem wurde ein EOG zur Beurteilung der Augenbewegungen abgeleitet (Abbildung 5). Ein weiterer wesentlicher Parameter stellt das submentale EMG dar, welches die Kinnbewegungen wiedergibt (Abbildung 5).

Die Atemexkursionen werden mit Piezoelementen mittels abdominaler Luftpads gemessen (Abbildung 6). Der oronasale Luftstrom wird mittels nasaler Staudruckmessung mit einer Nasenbrille festgestellt (Abbildung 7). Ebenfalls kommen ein kontinuierliches EKG (Abbildung 8) sowie eine Pulsoxymetrie zur Anwendung. Zur Messung der transkutanen $p\text{CO}_2$ -Werte wird eine weitere Elektrode angebracht (Abbildung 9).



Abbildung 4 *Anlegen des EEG*



Abbildung 5 *Befestigung von EOG (beidseits) und EMG*



Abbildung 6 *Fixieren des Luftspads zur Messung der Atemexkursionen*



Abbildung 7 *Anbringen der nasalen Staudrucksonde*



Abbildung 8 *Anlegen zweier EKG-Elektroden*



Abbildung 9 Anbringen einer Elektrode zur Messung des transkutanen $p\text{CO}_2$ -Wertes zwischen EEG- und EOG-Elektroden

4.2.3 SCHLAFSTADIEN

In der pädiatrischen Schlafmedizin werden bei Säuglingen vor allem zwei Schlafstadien unterschieden (Abbildungen 10 und 11):

Tabelle 3: Unterscheidungsmerkmale der Schlafstadien nach Anders et al. (1971)

Parameter	Ruhiger Schlaf (QS)	Aktiver Schlaf (AS)
EEG	hohe Amplituden, Spindeln, v.a. (Theta-/) Delta-Aktivität	niedrige Amplituden, Theta- oder Theta-Delta-Aktivität
EOG	Augen geschlossen, keine schnellen Augenbewegungen	Augen geschlossen, schnelle ziellose Augenbewegungen
EMG	niedrige motorische Aktivität, evtl. regelmäßiges Nuckeln	niedriger Tonus, phasische und mimische Bewegungen
Atmung	regelmäßige / ruhige Atmung	unregelmäßige / rasche Atmung
Herzfrequenzvariabilität	gering	hoch

Ein weiteres Schlafstadium, der intermediäre Schlaf, kann weder dem Aktiven, noch dem Ruhigen Schlaf sicher zugeordnet werden. Dieses Stadium fand in diesen Auswertungen keine Anwendung.

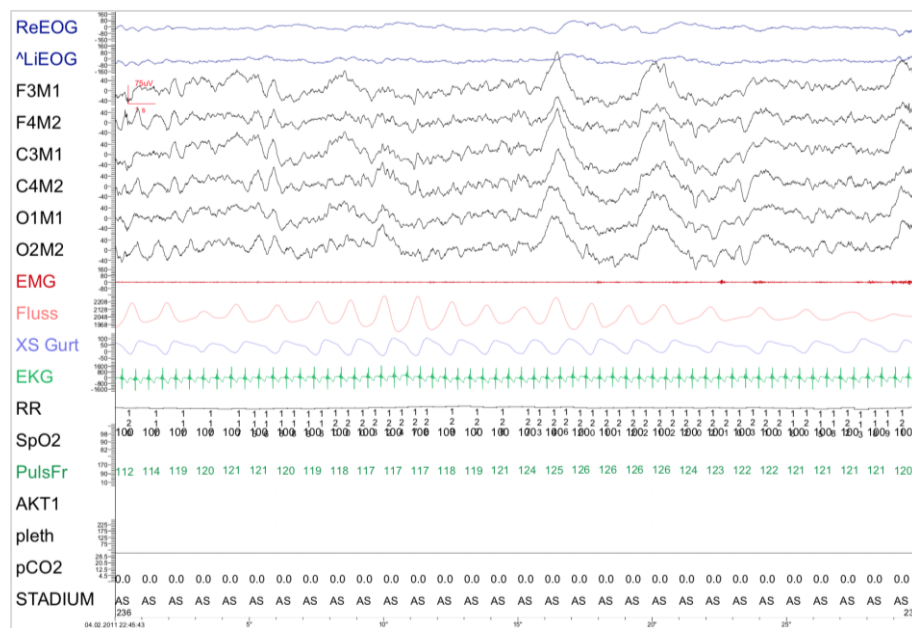


Abbildung 10 Exemplarischer Ausschnitt einer polysomnographischen Aufzeichnung im AS

Zu sehen sind hier die typische EEG-Aktivität mit niedrigen Amplituden, die unregelmäßige Atmung sowie gelegentliche EMG-Aktivierungen.
(AS: Aktiver Schlaf, EEG: Elektroenzephalogramm, EMG: Elektromyogramm)

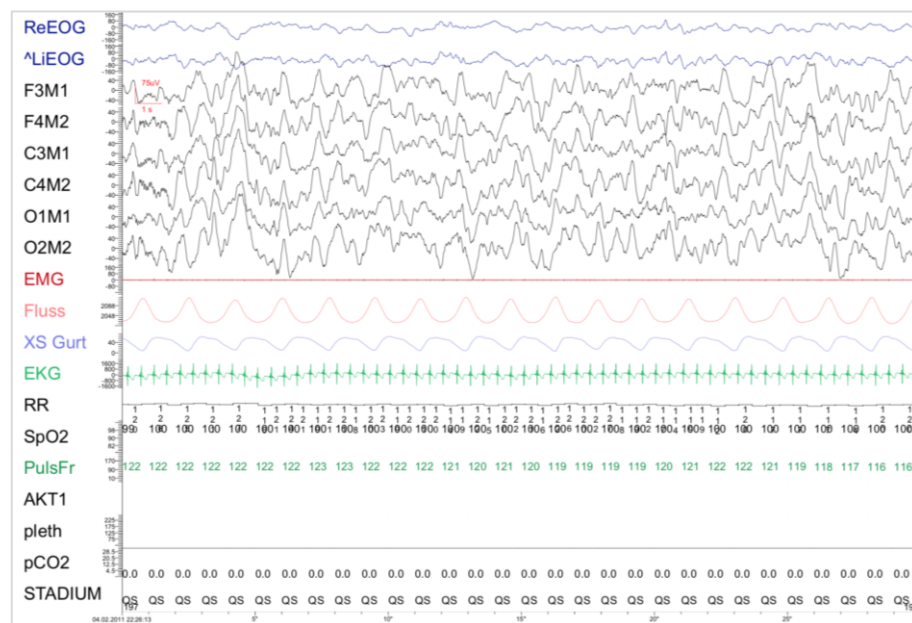


Abbildung 11 Exemplarischer Ausschnitt einer polysomnographischen Aufzeichnung im QS

Typisch für den QS sind die hier abgebildeten höher amplitudigen Ableitungen des EEG sowie die hier nachzuvollziehende regelmäßige Atmung.
(QS: Ruhiger Schlaf, EEG: Elektroenzephalogramm)

4.2.4 RESPIRATORISCHE EREIGNISSE

2012 veröffentlichte die AASM ein Update des zuvor veröffentlichten Manuals über die Empfehlungen zum Scoring von respiratorischen Ereignissen (Berry et al. 2012), welches auch einen Abschnitt zu pädiatrischen Besonderheiten enthält.

Eine zentrale Apnoe ist demnach definiert als eine Atempause, bei der eine inspiratorische Atemanstrengung ausbleibt. Sie hält über eine Dauer von wenigstens zwei verpassten Atemzügen, bezogen auf das vorherige Atemmuster, an und ist mit einem Abfall der Herzfrequenz unter 50/min für fünf Sekunden oder unter 60/min über 15 Sekunden oder einer Entsättigung um 3 % assoziiert (Abbildung 12).

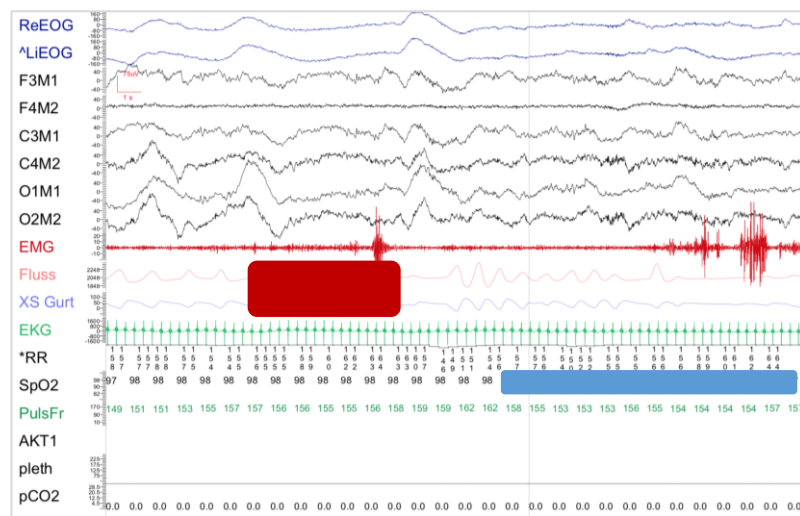


Abbildung 12 Bild einer zentralen Apnoe

Fehlen der inspiratorischen Atemanstrengung sowie des nasalen Luftstroms (rotes Feld) und zusätzlich eine Sauerstoff-Entsättigung um 5 % (blaues Feld).

Eine obstruktive Apnoe wird festgestellt, wenn diese ebenfalls länger als zwei verpasste Atemzüge andauert, eine Reduktion $\geq 90\%$ der Amplitude für $\geq 90\%$ des gesamten Ereignisses und während der gesamten Zeit des reduzierten Luftstroms eine stetige Atemanstrengung zu verzeichnen ist. Die Apnoe-Dauer wird dabei vom Ende des letzten bis zum Beginn des nächsten regulären Atemzuges gemessen (Abbildung 13).

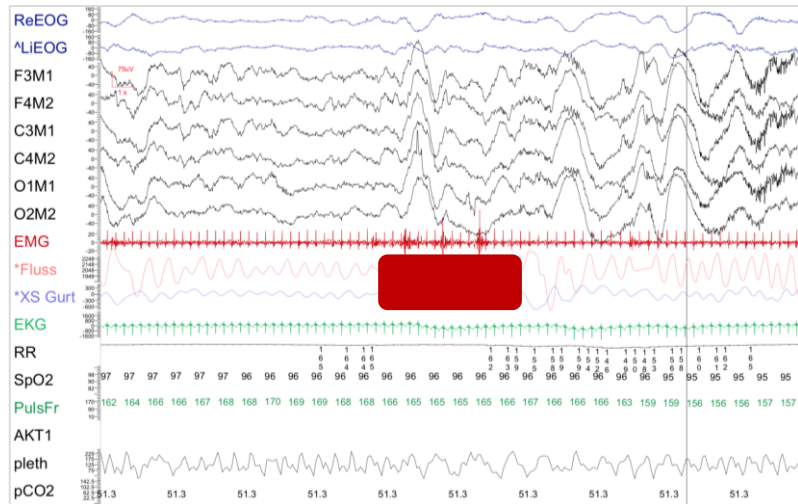


Abbildung 13 Bild einer obstruktiven Apnoe
Trotz einer Atemanstrengung (blaue Kurve = XS Gurt) ist kein nasaler Luftstrom (rosa Kurve = Fluss) zu ermitteln (rotes Feld).

Die gemischte Apnoe präsentiert sich als eine Mischform der obstruktiven und der zentralen Apnoe. Sie wird angegeben, wenn die Dauer von zwei fehlenden Atemzügen überschritten wird und sich ein Anteil ohne und ein Anteil mit inspiratorischen Atemanstrengungen darstellt. Dabei spielt es keine Rolle, in welcher Reihenfolge diese auftreten (Abbildung 14).

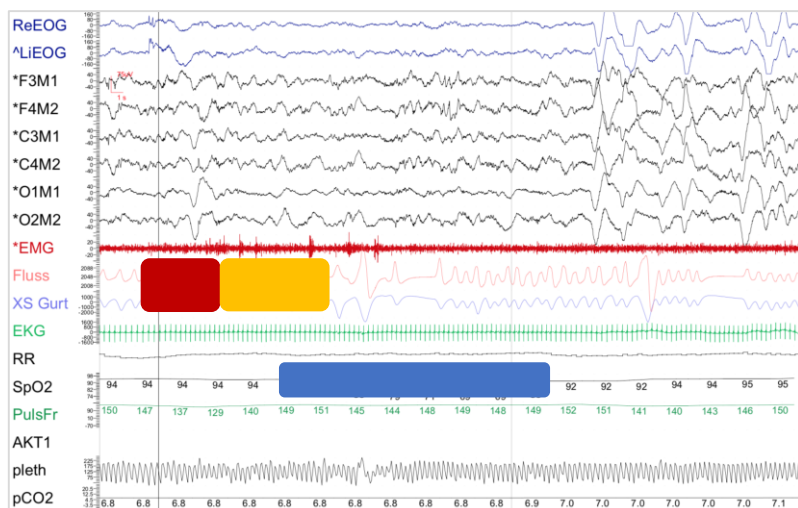


Abbildung 14 Bild einer gemischten Apnoe
Initial ist eine zentrale Komponente (rotes Feld) gefolgt von einer obstruktiven Komponente (gelbes Feld) mit einer Entsättigung um 25 % (blaues Feld) festzustellen.

Eine Hypopnoe ist dadurch gekennzeichnet, dass die Amplitude um $\geq 30\%$ des Ausgangswertes des vorherigen Atemmusters vermindert ist, sie wenigstens eine Dauer

von zwei verpassten Atemzügen hat, das reduzierte Signal $\geq 90\%$ des gesamten Ereignisses anhält und mit einer Entsättigung um 3% , einem Arousal oder Erwachen assoziiert ist (Abbildung 15).

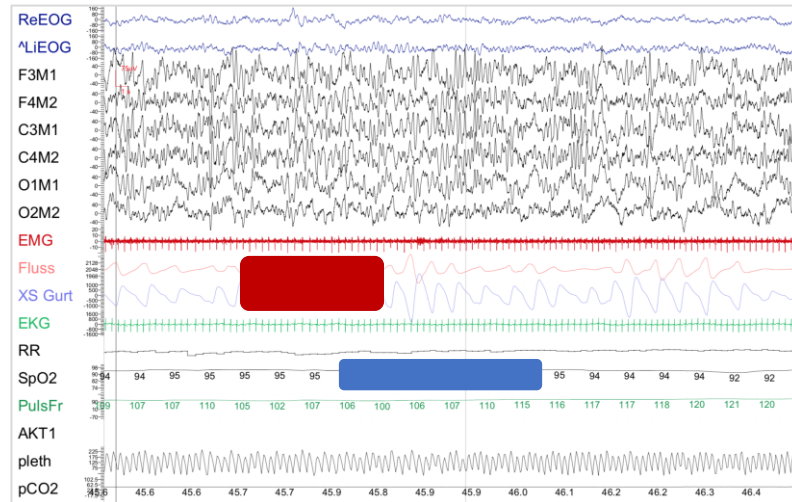


Abbildung 15 Bild einer Hypopnoe
Verminderter nasaler Luftstrom um mehr als 30% (rote Kurve im roten Feld) und damit assoziierte Entsättigung um 7% (blaues Feld).

Eine periodische Atmung wird definiert als eine Episode von ≥ 3 aufeinanderfolgenden, wenigstens drei Sekunden anhaltenden zentralen Apnoen. Die einzelnen Atemaussetzer dürfen durch nicht mehr als 20 Sekunden normale Atmung getrennt liegen (Abbildung 16).

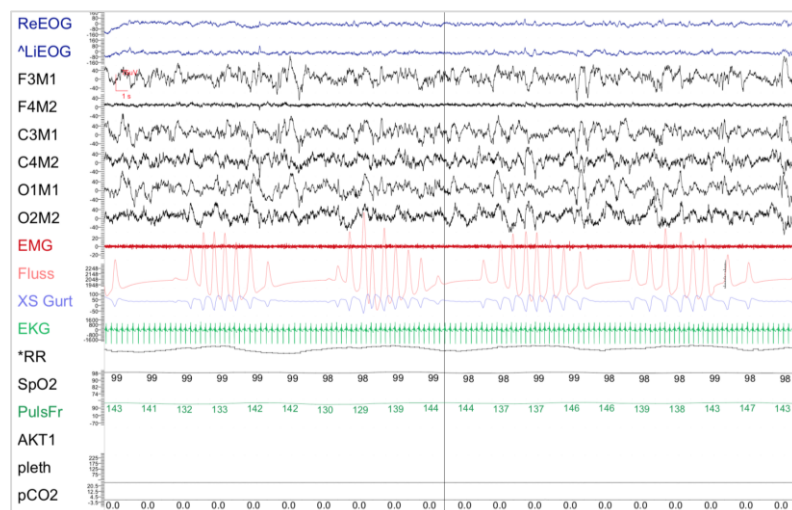


Abbildung 16 Bild einer periodischen Atmung
Wechsel von mehr als drei zentralen Apnoen und normalem Atemmuster.

4.2.5 AUSWERTUNG

Zur Aufzeichnung der Untersuchungen wurde die Software Alice Sleepware von Heinen + Löwenstein GmbH genutzt und so die Rohdaten gewonnen. Dort war es möglich zu Beginn einer jeden Auswertung eine feste Zeit für die Dauer der einzelnen Apnoe-Arten festzulegen. Da die Software nicht individuell angepasste Werte gemäß den Regeln der AASM generierte, wurde zunächst die Atemfrequenz im ruhigen Schlaf protokolliert und daraus die Dauer zweier Atemzüge für jede Aufzeichnung separat berechnet:

$$\frac{60 \text{ s}}{\text{Atemfrequenz} / \text{min}} \times 2$$

Formel 1 Berechnung der Dauer zweier Atemzüge in s

Als nächstes erfolgte die Festlegung der Schlafstadien in 30-Sekunden-Epochen anhand der Kriterien nach Anders et al. (1971). Anschließend wurden die respiratorischen Ereignisse und die Entsättigungen beurteilt. Die bereits von der Software vorgegebenen Vorschläge mussten angenommen oder abgelehnt werden, nicht registrierte Ereignisse konnten eigenständig ergänzt werden. Es folgte zudem die Bewertung von Arousals, Brady- und Tachykardien, somit erhielt man nach der beendeten Auswertung eine neue Darstellung der Aufzeichnung. Abschließend wurde ein Bericht erstellt, in dem eine Übersicht der Schlafstadien, Gesamtanzahl der respiratorischen Ereignisse, Entsättigungen und durchschnittliche Herzfrequenzen der Schlafphasen dargestellt wird. Um eine bessere Vergleichbarkeit mit anderen Arbeiten zu erzielen, wurden neben den angegebenen Apnoe- und Apnoe-Hypopnoe-Indices auch weitere Indices bezüglich der zentralen, obstruktiven und gemischten Apnoen errechnet:

$$\text{Gesamtanzahl einer Apnoe} \div \left(\frac{\text{Totale Schlafzeit in min}}{60} \right)$$

Formel 2 Berechnung der einzelnen Apnoe-Indices in n/h

Die Ergebnisse der einzelnen Aufzeichnungen wurden aus dem generierten Bericht in eine Excel-Tabelle übertragen, es erfolgte zusätzlich die Berechnung weiterer Parameter wie zum Beispiel der oben beschriebenen Apnoe-Indices.

Neben der automatisierten und der eigenen individualisierten Auswertung wurde in den Vergleich auch die bereits durchgeführte Auswertung durch die klinisch tätigen Ärzte eingebracht (im Folgenden „klinische Auswertung“ genannt).

4.3 STATISTIK

Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Statistical Package for the Social Sciences Version 23.0 und 24.0 (SPSS®, IBM®, Chicago, USA).

Die meisten Parameter waren nicht normalverteilt, daher wurden die Daten als Median und 5. sowie 95. Perzentile dargestellt, wenn es nicht anders gekennzeichnet wurde. Die Entwicklung verschiedener erhobener Parameter wurde mit einem nicht-parametrischen statistischen Test für metrische Variablen untersucht, um eine Signifikanz festzustellen (Friedman-Test) und um anschließend zu sehen, zwischen welchen Untersuchungszeiträumen die Signifikanz tatsächlich besteht (Wilcoxon-Test). Aufgrund dieses hierarchischen Testens war keine weitere Korrektur der Signifikanzen notwendig. Um den Einfluss verschiedener Begleiterkrankungen auf die Untersuchungsparameter zu prüfen, wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Es erfolgte eine Berichtigung der erhaltenen Signifikanzen mithilfe der Korrektur nach Bonferroni.

Der Mann-Whitney-U-Test wurde ebenfalls eingesetzt um festzustellen, ob die Parameter sich bei Kindern mit und ohne Coffeinempfehlung signifikant unterschieden.

Zur Untersuchung der Differenzen bezüglich einer Therapieempfehlung mit Coffein zwischen den automatisierten und individualisierten Auswertungen fand der McNemar-Test Verwendung.

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt überwiegend als Boxplots. Ausreißer, die zwischen 1,5 und 3 Boxlängen von der Box entfernt liegen, wurden mit einem Kreis (○) gekennzeichnet. Extreme Ausreißer befinden sich mehr als drei Boxlängen außerhalb der Box und sind mit einem Kreuz (×) markiert.

Das Signifikanzniveau wurde bei allen statistisch durchgeführten Tests mit $p < 0,05$ festgelegt.

5 ERGEBNISSE

5.1 SCHLAFSTADIEN

Die Schlafstadien zeigten in den ersten Monaten eine enorme Dynamik. Die totale Schlafzeit (TST) während der Aufzeichnungen nahm stetig zu (Abbildung 17), von 204 min im ersten Untersuchungszeitraum bis zu einer Dauer von 335,5 min im korrigierten Alter von sechs Monaten.

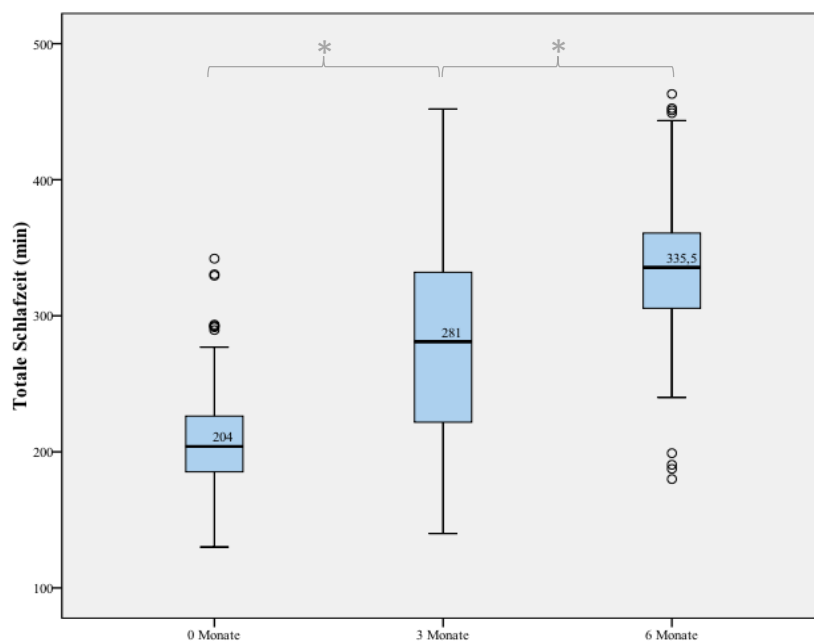


Abbildung 17 Darstellung des Verlaufs der totalen Schlafzeit über sechs Monate

Die Totale Schlafzeit nahm über einen Zeitraum von sechs Monaten kontinuierlich an Dauer zu. 0 Monate 204 (153,9-292,5) min, 3 Monate 281 (173,0-371,9) min und 6 Monate 335,5 (240,9-435,0) min; * $p < 0,001$.

Während der Anteil des AS an der TST abnahm, stieg der prozentuale Anteil des QS dementsprechend kontinuierlich an (Abbildungen 18 und 19). Abbildung 20 zeigt die Verhältnisse dieser beiden Schlafstadien in einer gemeinsamen Abbildung.

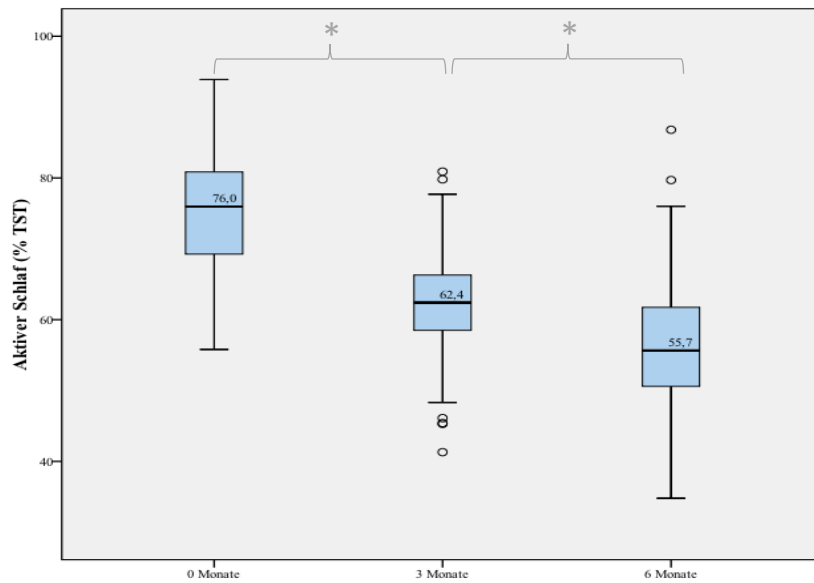


Abbildung 18 Entwicklung des Aktiven Schlafs über sechs Monate
Der Anteil des Aktiven Schlafs an der Totalen Schlafzeit nahm stetig ab. 0 Monate 76,0 (62,6-86,9) %, 3 Monate 62,4 (49,1-73,5) % und 6 Monate 55,7 (43,7-72,1) %; * $p < 0,001$.

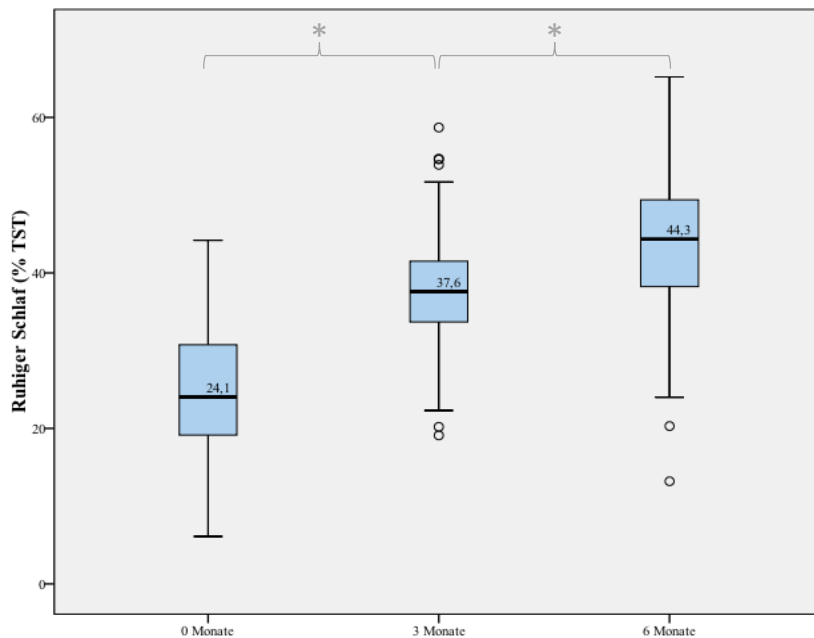
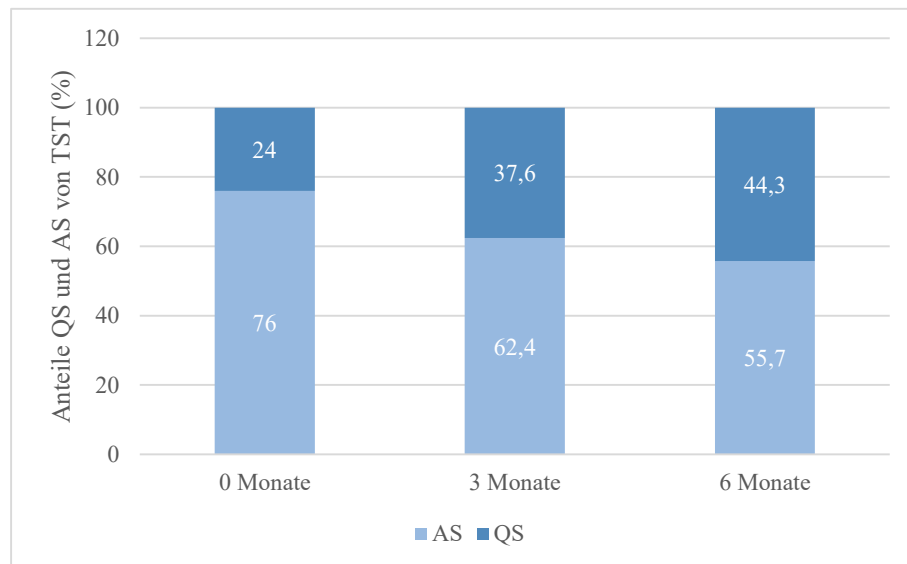


Abbildung 19 Entwicklung des Ruhigen Schlafs über sechs Monate
Kontinuierliche Zunahme des Anteils des Ruhigen Schlafs an der Totalen Schlafzeit über die gesamte Zeit der Beobachtung. 0 Monate 24,0 (13,1-37,4) %, 3 Monate 37,6 (26,5-50,9) % und 6 Monate 44,3 (27,9-56,3) %; * $p < 0,001$.



*Abnahme des Anteils des Aktiven Schlafs und konsekutive Zunahme des Ruhigen Schlafs im Beobachtungszeitraum über sechs Monate.
(AS: Aktiver Schlaf, QS: Ruhiger Schlaf, TST: Totale Schlafzeit)*

5.2 KARDIORESPIRATORISCHE PARAMETER

Die Atemfrequenz wurde in der ersten Phase des QS abgelesen und zeigte einen stetigen Abfall von 45 Atemzügen/min zum VET bis zu einer Frequenz von 26/min in einem korrigierten Alter von sechs Monaten (Abbildung 21).

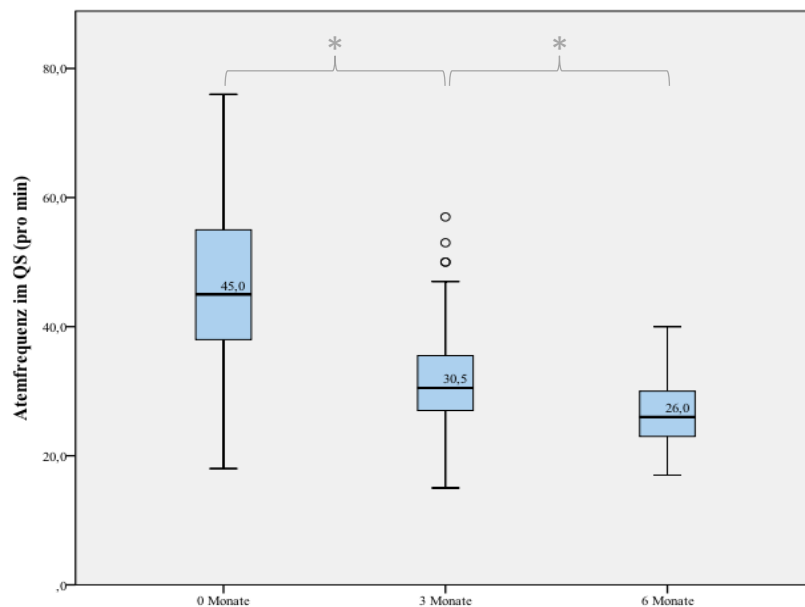


Abbildung 21 Entwicklung der Atemfrequenz im Ruhigen Schlaf über sechs Monate

*Die ermittelten Werte nahmen mit der Zeit signifikant ab. 0 Monate 45,0 (27,5-69,0) /min, 3 Monate 30,5 (23,0-46,1) /min und 6 Monate 26,0 (19,0-35,0) /min; * $p < 0,001$.*

Die Dauer zweier Atemzüge, die laut Definition notwendig ist, um Apnoen festzustellen, verlängerte sich demzufolge (Abbildung 22). Insgesamt betrachtet nahmen die schlafbezogenen Atemstörungen (SBAS) mit der Zeit ab. Die einzelnen Ergebnisse der respiratorischen Parameter sind in Tabelle 4 und in den Abbildungen 23 bis 30 dargestellt.

Tabelle 4: Ergebnisse kardiorespiratorischer Parameter über drei Messzeitpunkte.
Signifikanzen zwischen den Zeitpunkten sind jeweils zwischen den Spalten dargestellt. Die Signifikanz zwischen dem ersten und letzten Untersuchungszeitpunkt ist als letzte Spalte dargestellt.
* $p < 0,001$, # $p < 0,01$, n = nicht signifikant

	0 Monate				3 Monate				6 Monate			
	5. P.	Median	95. P.	p	5. P.	Median	95. P.	p	5. P.	Median	95. P.	p
HI (n/h)	0,0	0,6	8,2	*	0,0	0,2	1,9	*	0,0	0,0	0,9	*
OAI (n/h)	0,0	0,6	6,7	*	0,0	0,0	1,8	#	0,0	0,0	1,1	*
GAI (n/h)	0,0	0,6	3,7	*	0,0	0,0	0,9	*	0,0	0,0	0,4	*
mittlere SpO ₂ (%)	92,9	97,0	99,2	*	94,7	97,9	99,0	n	94,8	97,2	99,0	#
Dauer < 95 % SpO ₂ (%TIB)	0,3	8,1	65,5	*	0,1	0,8	40,3	n	0,0	0,7	39,2	*
Dauer < 90 % SpO ₂ (%TIB)	0,0	0,8	13,1	*	0,0	0,1	5,3	#	0,0	0,1	1,9	*
DI total (n/h)	2,3	17,1	74,7	*	0,6	4,2	28,2	*	0,3	3,0	21,8	*
DI in AS (n/h)	3,0	21,5	89,8	*	1,0	6,0	35,1	*	0,5	4,7	30,3	*
DI in QS (n/h)	0,0	2,7	34,2	*	0,0	0,5	12,1	n	0,0	0,7	5,7	*
HF total (bpm)	131,4	152,4	170,7	*	109,2	125,6	147,1	*	102,2	117,8	130,0	*
HF in W (bpm)	151,2	167,2	151,2	*	129,9	151,6	184,7	*	119,4	141,2	167,1	*
HF in AS (bpm)	129,3	149,3	167,0	*	109,1	124,8	140,0	*	102,1	117,4	128,5	*
HF in QS (bpm)	125,8	146,4	162,6	*	104,5	121,3	142,1	*	95,9	111,8	124,7	*

P.: Perzentile, HI: Hypopnoe-Index, OAI: Obstruktive-Apnoe-Index, GAI: Gemischte-Apnoe-Index, SpO₂: Sauerstoffsättigung, TIB: Time in Bed (Bettzeit), DI: Desaturationsindex, AS: Aktiver Schlaf, QS: Ruhiger Schlaf, HF: Herzfrequenz, W: Wach-Stadium

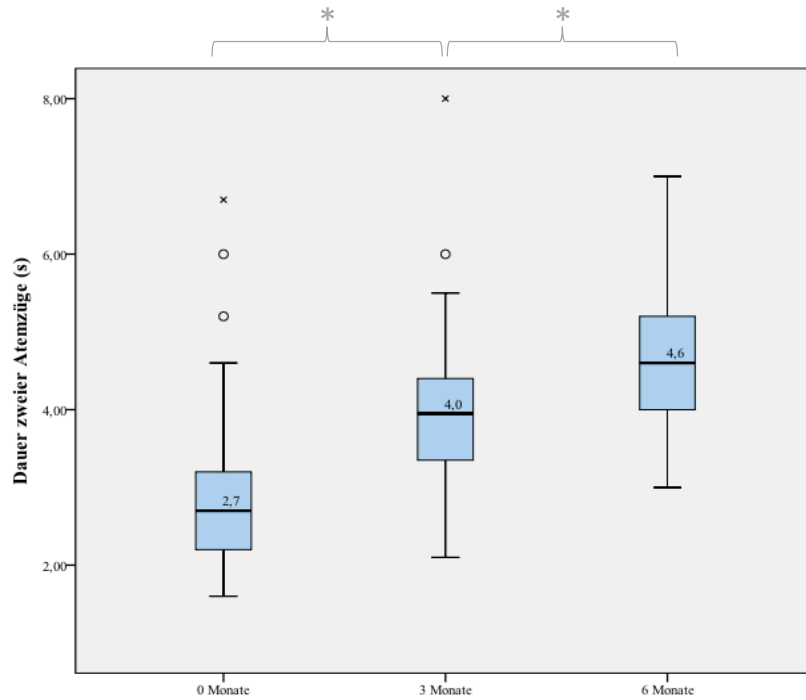


Abbildung 22 Entwicklung der Dauer zweier Atemzüge über sechs Monate

Signifikante Zunahme der medianen Dauer zweier Atemzüge über den gesamten Beobachtungszeitraum. 0 Monate 2,7 (1,7-4,4) s, 3 Monate 4,0 (2,6-5,2) s und 6 Monate 4,6 (3,4-6,3) s; * $p < 0,001$.

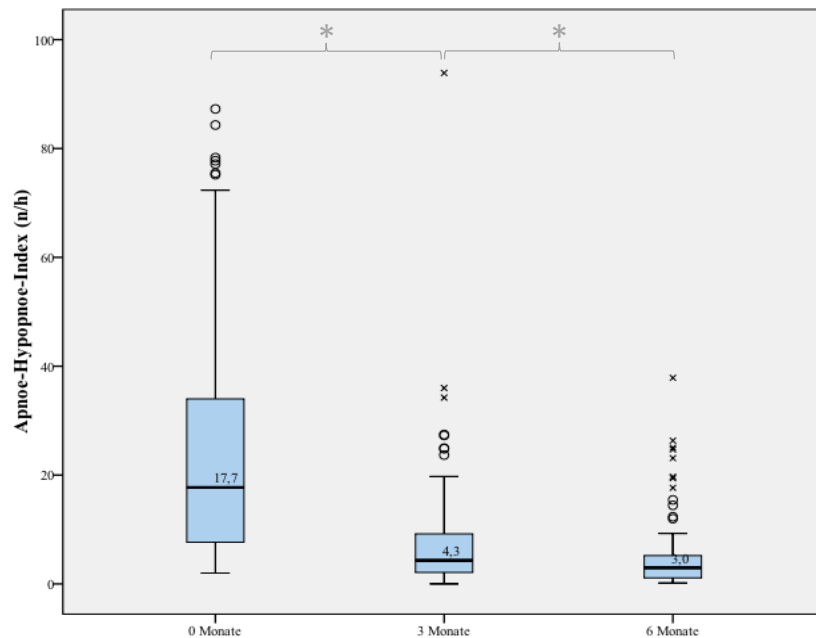


Abbildung 23 Entwicklung des Apnoe-Hypopnoe-Index über sechs Monate

Signifikante Zunahme der ermittelten Apnoe-Hypopnoe-Indices über alle Messzeitpunkte. 0 Monate 17,7 (2,5-76,4) n/h, 3 Monate 4,3 (0,6-26,2) n/h und 6 Monate 3,0 (0,3-21,6) n/h; * $p < 0,001$.

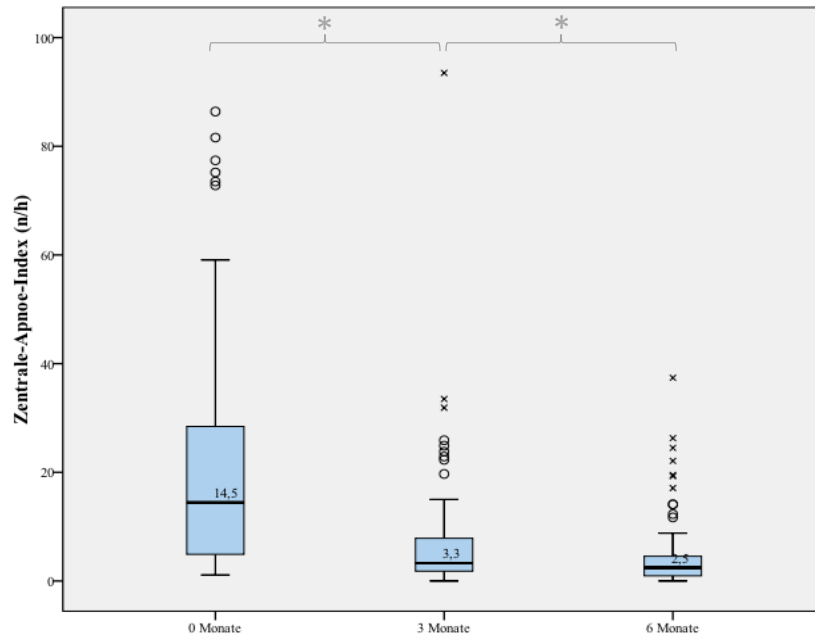


Abbildung 24 Entwicklung des Zentrale-Apnoe-Index über sechs Monate
 Signifikanter Abfall zentraler Apnoen über einen Beobachtungszeitraum von sechs Monaten. 0 Monate 14,5 (1,8-73,2) n/h, 3 Monate 3,3 (0,4-24,4) n/h und 6 Monate 2,5 (0,2-19,4) n/h; * $p < 0,001$.

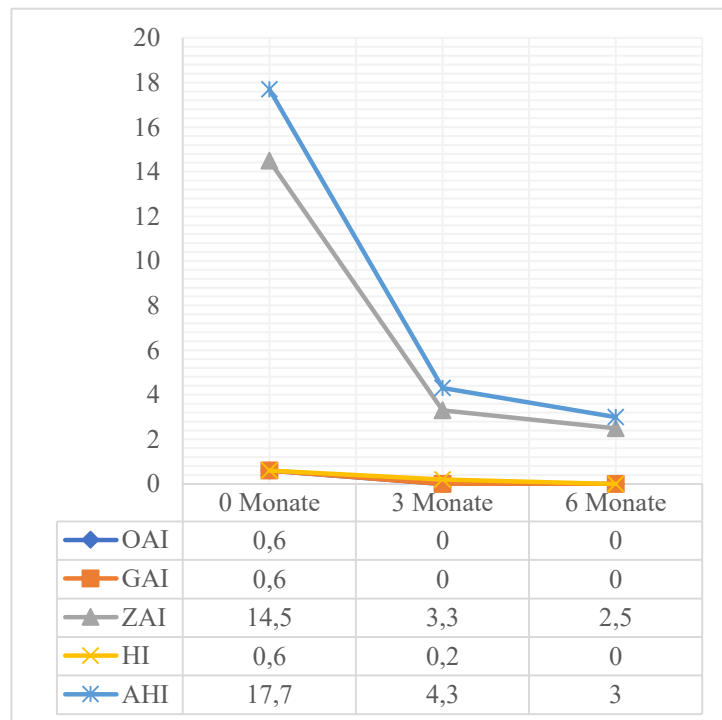


Abbildung 25 Darstellung aller Apnoe-Indices im Verlauf über sechs Monaten

Zentrale Apnoen bildeten den größten Anteil am Apnoe-Hypopnoe-Index, während gemischte und obstruktive Apnoen sowie Hypopnoen nur einen geringen Anteil am Gesamtbild ausmachten. (OAI: Obstruktive-Apnoe-Index, GAI: Gemischte-Apnoe-Index, ZAI: Zentrale-Apnoe-Index, HI: Hypopnoe-Index, AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index)

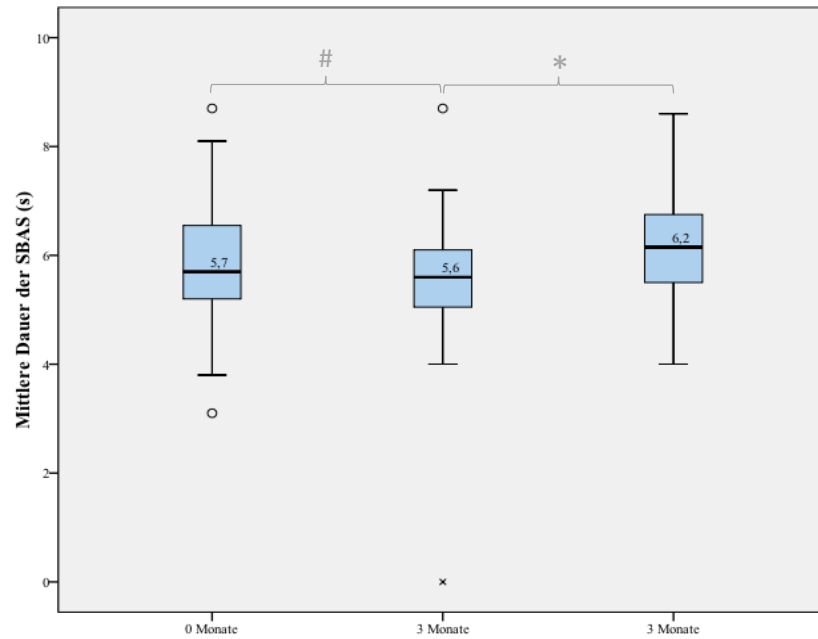


Abbildung 26 Mittlere Dauer der schlafbezogenen Atemstörungen im Verlauf über sechs Monaten

Initial fast konstanter Verlauf und anschließender leichter Anstieg der mittleren Dauer der SBAS mit einem Alter von sechs Monaten. 0 Monate 5,7 (4,0-7,7) s, 3 Monate 5,6 (4,3-6,8) s und 6 Monate 6,2 (4,8-7,7) s; # $p = 0,041$, * $p < 0,001$.

(SBAS: schlafbezogene Atemstörung)

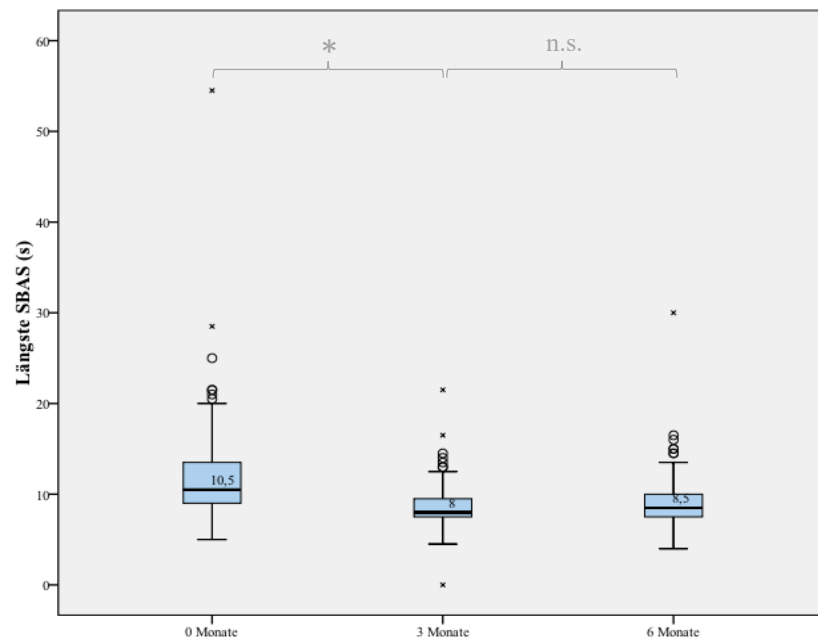


Abbildung 27 Darstellung der Dauer der längsten SBAS über sechs Monate

Signifikante Abnahme der maximalen Dauer der schlafbezogenen Atemstörungen von Monat 0 auf 3, dann konstante Weiterentwicklung der ermittelten Werte. 0 Monate 10,5 (7,0-21,3) s, 3 Monate 8,0 (5,5-13,3) s und 6 Monate 8,5 (5,5-14,8) s; * $p < 0,001$, n.s. = nicht signifikant.

(SBAS: schlafbezogene Atemstörungen)

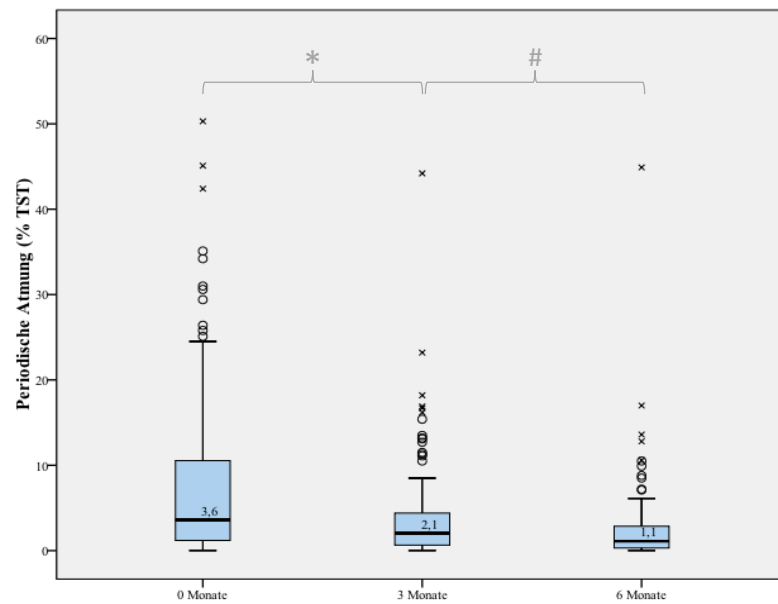


Abbildung 28 Entwicklung der periodischen Atmung über einen Beobachtungszeitraum von sechs Monaten

Kontinuierliche Abnahme des prozentualen Anteils der periodischen Atmung an der Gesamtschlafzeit über sechs Monate. 0 Monate 3,6 (0,0-32,8) %, 3 Monate 2,1 (0,0-16,5) % und 6 Monate 1,1 (0,0-10,6) %; * $p < 0,001$, # $p = 0,001$.

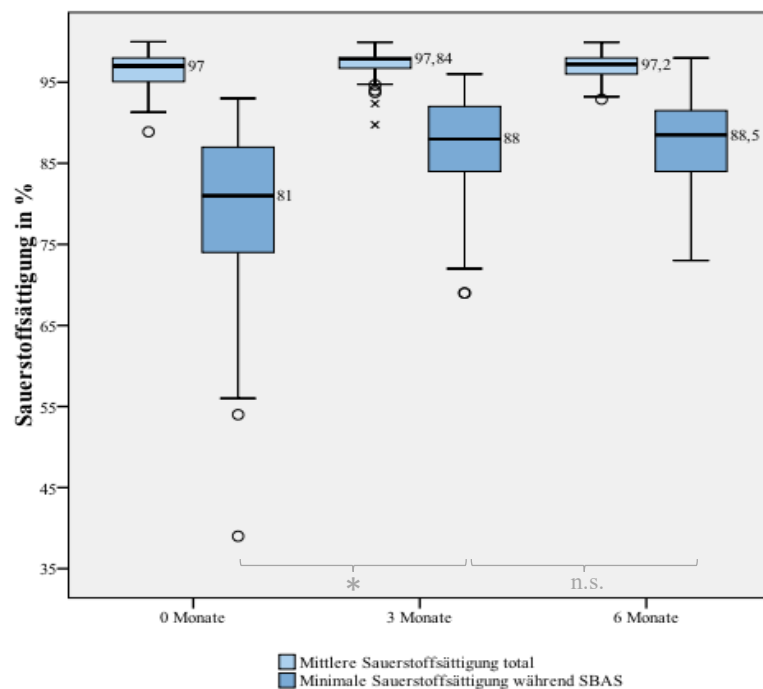


Abbildung 29 Vergleich der mittleren Sauerstoffsättigung während der gesamten Untersuchung mit der minimalen Sauerstoffsättigung während der schlafbezogenen Atemstörungen

Die minimal gemessene Sauerstoffsättigung während der SBAS nahm über den Zeitraum von sechs Monaten zu. 0 Monate 81,0 (61,5-92,0) %, 3 Monate 88,0 (74,0-95,0) % und 6 Monate 88,0 (75,0-95,0) %; * $p < 0,001$, n.s. = nicht signifikant. (SBAS: schlafbezogene Atemstörung)

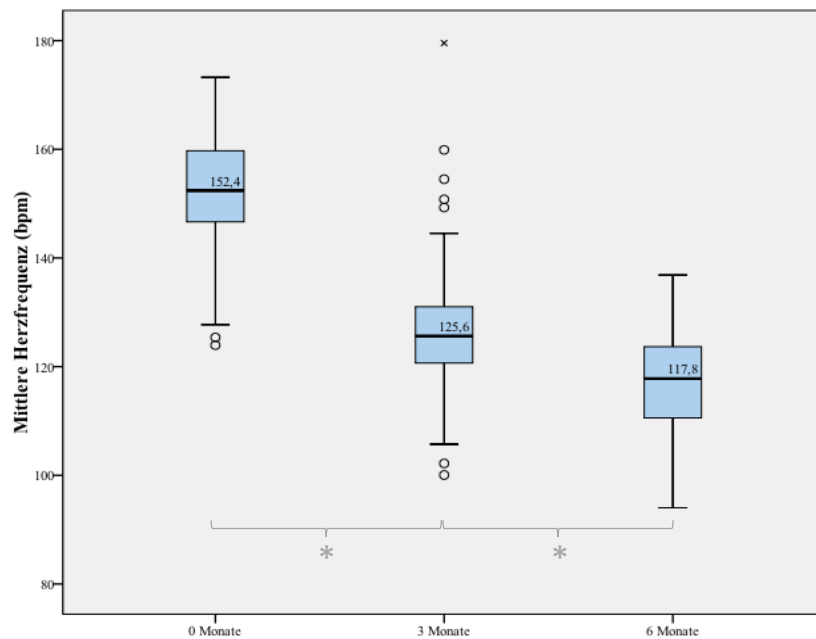


Abbildung 30 Darstellung der mittleren Herzfrequenz über sechs Monate
Signifikante Reduktion der mittleren Herzfrequenz zwischen den jeweiligen Messzeitpunkten. 0 Monate 152,4 (131,4-170,7) bpm, 3 Monate 125,6 (109,2-147,1) bpm und 6 Monate 117,8 (102,2-120,0) bpm; * $p < 0,001$.

5.3 EINFLUSS DER DIAGNOSEN AUF RESPIRATORISCHE PARAMETER

Ob die festgestellten Diagnosen einen signifikanten Einfluss auf die Apnoen hatten, wird in den folgenden Tabellen dargestellt.

Der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) und Zentrale-Apnoe-Index (ZAI) wurden zum VET ausschließlich durch Infektionen beeinflusst. Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie oder Krampfanfällen zeigten mit drei Monaten noch höhere AHI und ZAI. Im Alter von sechs Monaten war lediglich der AHI bei Frühgeborenen mit Krampfanfällen signifikant erhöht (Tabellen 5 und 6).

Tabelle 5: Einfluss der festgestellten Diagnosen auf den Apnoe-Hypopnoe-Index anhand der jeweiligen Signifikanzen

	0 Monate	3 Monate	6 Monate
Hyperbilirubinämie	1,000	0,039	1,000
Respiratorische Insuffizienz	1,000	0,657	1,000
Apnoen	1,000	1,000	1,000
Atemnotsyndrom	1,000	0,258	0,615
Anämie	1,000	0,402	1,000

Respiratorische Anpassungsstörung	0,975	1,000	0,555
Intraventrikuläre Hämorrhagie	0,846	0,273	0,462
Krampfanfälle	0,594	0,012	0,027
Infektionen	0,003	0,756	1,000
Apnoe-Bradykardie-Syndrom	1,000	1,000	1,000
Persistierender Ductus Arteriosus	0,921	0,171	0,183
Bronchopulmonale Dysplasie	1,000	0,036	0,192
Sepsis	1,000	0,225	1,000
Kreislaufinsuffizienz	0,234	0,087	0,210
Intrauterine Wachstumsretardierung	0,876	1,000	0,516
Atriumseptumdefekt	1,000	0,081	1,000
Hydrocephalus	0,915	0,501	0,312
Pneumonie	1,000	1,000	1,000
Ventrikelseptumdefekt	1,000	0,624	0,780
Pulmonale Hypertonie	0,234	0,414	0,354

Tabelle 6: Einfluss der festgestellten Diagnosen auf den Zentrale-Apnoe-Index anhand der jeweiligen Signifikanzen

	0 Monate	3 Monate	6 Monate
Hyperbilirubinämie	1,000	0,036	1,000
Respiratorische Insuffizienz	1,000	0,906	1,000
Apnoen	0,849	1,000	1,000
Atemnotsyndrom	1,000	0,123	0,774
Anämie	1,000	0,399	1,000
Respiratorische Anpassungsstörung	1,000	1,000	1,000
Intraventrikuläre Hämorrhagie	1,000	0,342	1,000
Krampfanfälle	0,861	0,024	0,156
Infektionen	0,003	0,552	1,000
Apnoe-Bradykardie-Syndrom	1,000	1,000	1,000
Persistierender Ductus Arteriosus	1,000	0,117	0,342
Bronchopulmonale Dysplasie	1,000	0,036	0,414
Sepsis	1,000	0,384	1,000
Kreislaufinsuffizienz	0,132	0,135	0,381
Intrauterine Wachstumsretardierung	1,000	1,000	0,597
Atriumseptumdefekt	1,000	0,981	1,000
Hydrocephalus	0,861	0,744	0,753
Pneumonie	1,000	1,000	1,000
Ventrikelseptumdefekt	0,780	1,000	1,000
Pulmonale Hypertonie	0,903	1,000	1,000

Der Schlafanteil mit periodischer Atmung war vordergründig bei Kindern mit stattgehabten Infektionen zum voraussichtlichen Entbindungstermin signifikant erhöht (Tabelle 7).

Tabelle 7: Einfluss der festgestellten Diagnosen auf die periodische Atmung anhand der jeweiligen Signifikanzen

	0 Monate	3 Monate	6 Monate
Hyperbilirubinämie	1,000	1,000	1,000
Respiratorische Insuffizienz	0,114	0,198	1,000
Apnoen	1,000	1,000	1,000
Atemnotsyndrom	0,390	1,000	1,000
Anämie	0,108	1,000	0,639
Respiratorische Anpassungsstörung	1,000	1,000	1,000
Intraventrikuläre Hämorrhagie	0,372	1,000	1,000
Krampfanfälle	0,060	0,573	1,000
Infektionen	0,006	1,000	0,909
Apnoe-Bradykardie-Syndrom	1,000	0,990	1,000
Persistierender Ductus Arteriosus	0,093	1,000	1,000
Bronchopulmonale Dysplasie	0,129	1,000	0,330
Sepsis	0,360	0,039	0,636
Kreislaufinsuffizienz	0,552	1,000	1,000
Intrauterine Wachstumsretardierung	1,000	0,636	0,933
Atriumseptumdefekt	0,117	1,000	1,000
Hydrocephalus	1,000	1,000	1,000
Pneumonie	1,000	1,000	1,000
Ventrikelseptumdefekt	0,036	1,000	0,228
Pulmonale Hypertonie	1,000	1,000	0,480

Die mittlere Sauerstoffsättigung präsentierte sich durch viele gestellte Diagnosen beeinflusst. Zu allen Messzeitpunkten zeigten sich signifikant niedrigere Sauerstoffsättigungswerte beim Atemnotsyndrom und bei der bronchopulmonalen Dysplasie.

Zum ersten Untersuchungszeitpunkt hatten zudem die respiratorische Insuffizienz, eine abgelaufene intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH), Krampfanfälle als auch eine pulmonale Hypertonie einen signifikanten Einfluss auf die mittlere SpO₂. Mit zunehmendem Alter zeichnete sich auch eine Signifikanz bezüglich eines Hydrocephalus ab (Tabelle 8).

Tabelle 8: Einfluss der festgestellten Diagnosen auf die mittlere Sauerstoffsättigung anhand der jeweiligen Signifikanzen

	0 Monate	3 Monate	6 Monate
Hyperbilirubinämie	1,000	0,195	1,000
Respiratorische Insuffizienz	0,039	0,168	0,117
Apnoen	1,000	1,000	1,000
Atemnotsyndrom	0,009	0,018	0,012
Anämie	0,051	0,114	0,015
Respiratorische Anpassungsstörung	1,000	0,813	0,456
Intraventrikuläre Hämorrhagie	0,003	0,252	0,228
Krampfanfälle	0,003	0,066	0,102
Infektionen	1,000	1,000	1,000
Apnoe-Bradykardie-Syndrom	1,000	0,624	0,846
Persistierender Ductus Arteriosus	0,069	0,111	0,171
Bronchopulmonale Dysplasie	0,003	0,003	0,009
Sepsis	0,003	0,030	0,051
Kreislaufinsuffizienz	1,000	0,408	1,000
Intrauterine Wachstumsretardierung	1,000	0,966	1,000
Atriumseptumdefekt	0,375	0,927	1,000
Hydrocephalus	0,060	0,039	0,024
Pneumonie	0,396	0,156	1,000
Ventrikelseptumdefekt	1,000	1,000	0,117
Pulmonale Hypertonie	0,036	0,435	0,057

Ähnlich wie bei der mittleren Sauerstoffsättigung verhielt es sich mit der prozentualen Dauer der SpO₂ unter 90 % (Tabelle 9). Bis zu einem korrigierten Alter von drei Monaten erlangen Diagnosen wie eine Anämie, IVH, Krampfanfälle und die BPD an Bedeutung. Jedoch zeigte sich bei keiner der genannten Diagnosen noch ein Einfluss im korrigierten Alter von sechs Monaten. Lediglich die bronchopulmonale Dysplasie lässt eine grenzwertige Signifikanz erkennen. Die Anämie zeigt hier eine stärkere Beeinflussung als bei der mittleren SpO₂. Weitere wesentliche Faktoren zum VET sind das Atemnotsyndrom, ein persistierender Ductus Arteriosus, eine stattgehabte Sepsis sowie der Hydrocephalus.

Tabelle 9: Einfluss der festgestellten Diagnosen auf die prozentuale Dauer unter einer Sauerstoffsättigung von 90 % anhand der jeweiligen Signifikanzen

	0 Monate	3 Monate	6 Monate
Hyperbilirubinämie	1,000	1,000	0,594
Respiratorische Insuffizienz	0,003	0,552	1,000
Apnoen	1,000	1,000	1,000
Atemnotsyndrom	0,006	0,630	1,000
Anämie	0,003	0,027	0,255
Respiratorische Anpassungsstörung	0,876	1,000	1,000
Intraventrikuläre Hämorrhagie	0,003	0,027	1,000
Krampfanfälle	0,003	0,042	0,234
Infektionen	0,399	1,000	1,000
Apnoe-Bradykardie-Syndrom	1,000	1,000	1,000
Persistierender Ductus Arteriosus	0,030	0,291	0,357
Bronchopulmonale Dysplasie	0,003	0,003	0,051
Sepsis	0,009	0,510	1,000
Kreislaufinsuffizienz	0,183	1,000	1,000
Intrauterine Wachstumsretardierung	0,123	1,000	1,000
Atriumseptumdefekt	1,000	0,600	1,000
Hydrocephalus	0,024	0,219	1,000
Pneumonie	0,273	1,000	1,000
Ventrikelseptumdefekt	1,000	0,711	1,000
Pulmonale Hypertonie	0,105	0,786	0,336

5.4 EINFLUSS DER COFFEIN-THERAPIE AUF ERHOBENE PARAMETER

Zwischen denjenigen Kindern, die während der polysomnographischen Untersuchung Coffein erhielten und den Kindern ohne Coffein-Therapie zeigten sich nur wenige Unterschiede (Tabelle 10). Auffällig war vor allem die prozentuale Dauer unter einer Sauerstoffsättigung von 90 %, diese war bei Kindern mit Coffein zu allen drei Zeitpunkten erhöht (nicht dargestellt).

Weiterhin konnte festgestellt werden, dass bei den zwei ehemaligen Frühgeborenen, die während der dritten Untersuchung noch Coffein erhielten, der AHI (Abbildung 31) und ZAI (nicht dargestellt) deutlich erhöht waren sowie die Sauerstoffsättigung sich insgesamt deutlich niedriger präsentierte (nicht dargestellt). Diese zwei Kinder erhielten als einzige auch im Anschluss Coffein.

Tabelle 10: Unterschiede der Parameter in Abhängigkeit einer vorhandenen Coffeingabe, dargestellt als Signifikanzen

	0 Monate	3 Monate	6 Monate
n (Coffeingabe)	40	11	2
Aktiver Schlaf (%TST)	0,095	0,071	0,936
Ruhiger Schlaf (%TST)	0,094	0,071	0,936
Atemfrequenz in QS (/min)	0,030	0,219	0,487
Apnoe-Hypopnoe-Index (n/h)	0,156	0,590	0,004
Zentrale-Apnoe-Index (n/h)	0,137	0,428	0,003
Obstruktive-Apnoe-Index (n/h)	0,633	0,364	0,640
Gemischte-Apnoe-Index (n/h)	0,205	0,889	0,625
Hypopnoe-Index (n/h)	0,934	0,958	0,732
Mittlere Dauer der SBAS (s)	0,424	0,455	0,798
Längste SBAS (s)	0,768	0,842	0,118
Periodische Atmung (%)	0,004	0,619	0,015
mittlere Sauerstoffsättigung (%)	0,056	0,277	0,001
Dauer < 95 % SpO ₂ (%)	0,084	0,071	0,004
Dauer < 90 % SpO ₂ (%)	0,019	0,011	0,001
Desaturationsindex (n/h)	0,255	0,587	0,003
Mittlere Herzfrequenz (bpm)	0,814	0,003	0,208

TST: Totale Schlafzeit, QS: Ruhiger Schlaf, SBAS: schlafbezogene Atemstörung, SpO₂: Sauerstoffsättigung

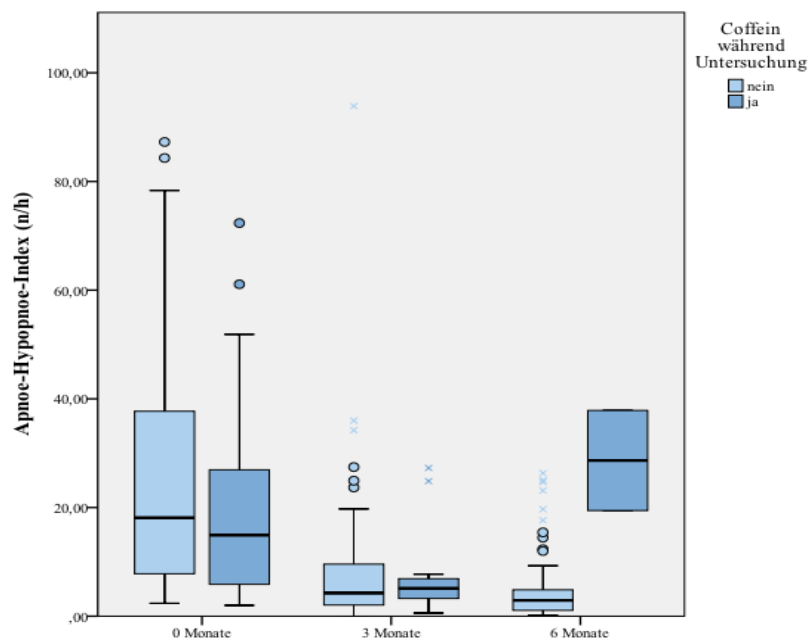


Abbildung 31 Unterschiede des Apnoe-Hypopnoe-Index in Abhängigkeit von einer Coffeingabe

Zu den ersten zwei Untersuchungszeitpunkten keine signifikant unterschiedlichen Apnoe-Hypopnoe-Indices. Im korrigierten Alter von sechs Monaten deutlich erhöhter Apnoe-Hypopnoe-Index bei den zwei ehemals Frühgeborenen, die noch Coffein erhielten ($p = 0,004$).

5.5 VERGLEICH ZWEIER GRUPPEN ANHAND DER NOTWENDIGKEIT EINER COFFEIN-THERAPIE

Um herauszuarbeiten, ob Kinder mit einer sich anschließenden Coffein-Therapie und Kinder ohne eine solche Maßnahme auch signifikant unterschiedliche Ergebnisse in den Untersuchungen boten, wurde Tabelle 11 erstellt. 52 Kinder und damit fast die Hälfte der untersuchten Probanden erhielten initial nach der Auswertung die Empfehlung einer Coffein-Therapie, zum zweiten Zeitpunkt waren es noch zehn und zum dritten Zeitpunkt zwei ehemalige Frühgeborene.

Kinder, bei denen eine Coffein-Therapie indiziert war, zeigten jeweils einen erhöhten Apnoe-Hypopnoe-Index und ebenfalls einen erhöhten Zentrale-Apnoe-Index, die mittlere Sauerstoffsättigung war insgesamt niedriger. Zum ersten Untersuchungszeitpunkt präsentierten die Frühgeborenen mit sich anschließender Coffein-Therapie zudem mehr Hypopnoen sowie längere schlafbezogene Atemstörungen. In den Abbildungen 32 bis 34 werden die relevantesten Ergebnisse graphisch dargestellt.

Tabelle 11: Unterschiede der erhobenen Parameter anhand der Signifikanzen in Abhängigkeit von einer Therapieempfehlung mit Coffein

	0 Monate	3 Monate	6 Monate
n (anschließende Coffein-Therapie)	52	10	2
Aktiver Schlaf (%TST)	0,085	0,546	0,936
Ruhiger Schlaf (%TST)	0,086	0,546	0,936
Apnoe-Hypopnoe-Index (n/h)	< 0,001	< 0,001	0,004
Zentrale-Apnoe-Index (n/h)	< 0,001	0,001	0,003
Obstruktive-Apnoe-Index (n/h)	0,079	0,280	0,640
Gemischte-Apnoe-Index (n/h)	0,180	0,134	0,625
Hypopnoe-Index (n/h)	0,049	0,073	0,732
Mittlere Dauer der SBAS (s)	0,239	0,592	0,798
Längste SBAS (s)	< 0,001	0,110	0,118
Periodische Atmung (%)	0,290	0,313	0,015
mittlere Sauerstoffsättigung (%)	< 0,001	< 0,001	0,001
Dauer SpO ₂ < 90 %	< 0,001	< 0,001	0,001
Desaturationsindex (n/h)	< 0,001	< 0,001	0,003
SBAS und Desaturationen (n/h)	< 0,001	< 0,001	0,004
minimale SpO ₂ während SBAS (%)	< 0,001	< 0,001	0,010

TST: Totale Schlafzeit, SBAS: schlafbezogene Atemstörungen, SpO₂: Sauerstoffsättigung

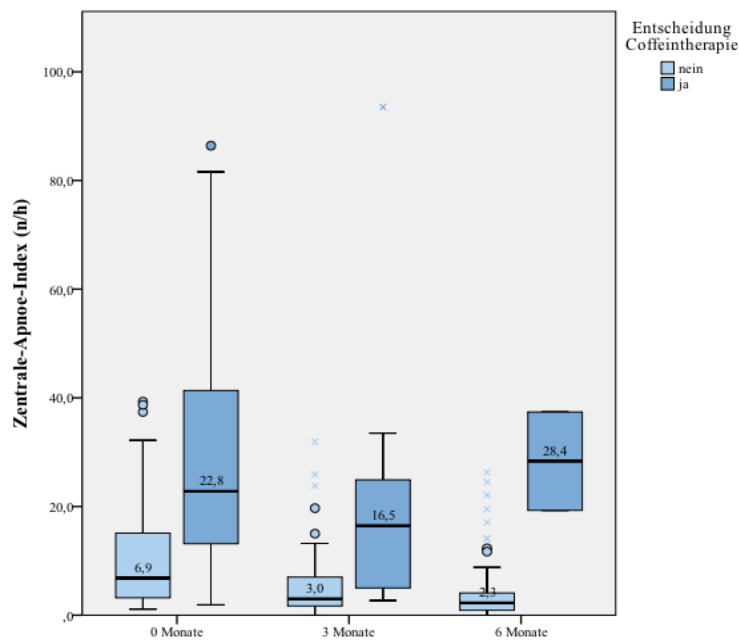


Abbildung 32 Unterschiede im Zentrale-Apnoe-Index in Abhängigkeit von einer sich anschließenden Coffein-Therapie

Frühgeborene, bei denen aufgrund der Auswertung die Indikation zur Coffein-Therapie gestellt wurden, zeigten zu allen Zeitpunkten einen signifikant höheren Zentrale-Apnoe-Index.

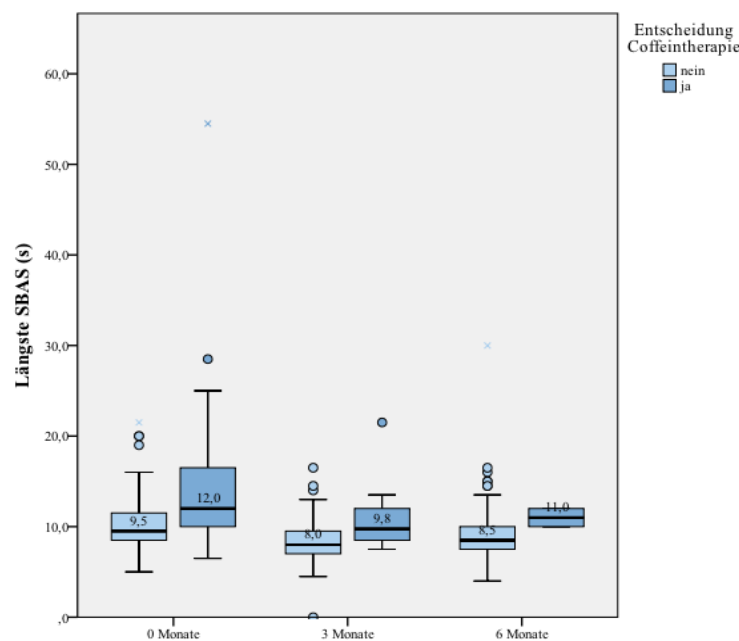


Abbildung 33 Unterschiede in der Dauer der längsten SBAS in Abhängigkeit von einer sich anschließenden Coffein-Therapie

Kinder ohne anschließende Coffein-Therapie zeigten nur zur ersten Untersuchung eine signifikant kürzere Dauer der längsten schlafbezogenen Atemstörung ($p < 0,001$).

(SBAS: schlafbezogene Atemstörung)

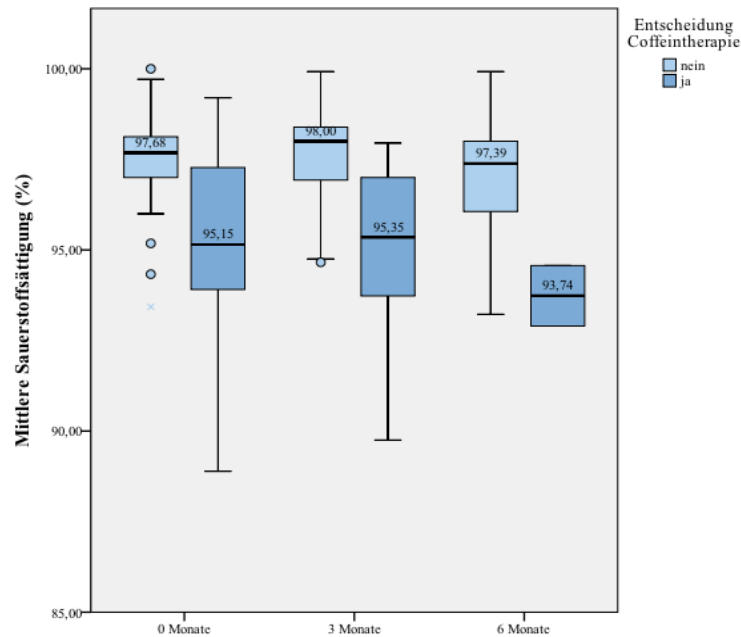


Abbildung 34 Unterschiede der mittleren Sauerstoffsättigung in Abhängigkeit von einer sich anschließenden Coffein-Therapie
 Ehemalige Frühgeborene mit einer Indikation zur Coffein-Therapie zeigten in allen drei Untersuchungen signifikant niedrigere Sauerstoffsättigungen.

5.6 ENTWICKLUNG ZWEIER GRUPPEN AUSGEHEND VON DER INITIALEN THERAPIEENTSCHEIDUNG

Ausgehend von der Therapieempfehlung mit Coffein nach der ersten polysomnographischen Untersuchung um den VET wurden zwei Gruppen gegenübergestellt, deren Entwicklung bis zum sechsten korrigierten Monat beobachtet wurde. 52 Frühgeborene erhielten demnach im Anschluss an die Untersuchung Coffein, bei 56 Probanden bestand hierfür keine Indikation.

Es wurde festgestellt, dass Kinder, die initial einen signifikant erhöhten Apnoe-Hypopnoe-Index bzw. Zentrale-Apnoe-Index hatten, auch in den folgenden zwei Untersuchungen weiterhin signifikant erhöhte Indices präsentierten.

Auffällig waren zudem eine verlängerte Dauer der längsten SBAS und niedrigere mittlere Sauerstoffsättigungswerte. Diese aufgeführten Parameter zeigten jedoch im Verlauf eine Anpassung und schließlich keine signifikanten Unterschiede, verglichen mit den Werten der Kinder ohne initial notwendige Coffein-Therapie (Tabelle 12).

Der Vergleich des Zentrale-Apnoe-Index und der mittleren Sauerstoffsättigung dieser zwei Gruppen werden in den Abbildungen 35 und 36 graphisch dargestellt.

Tabelle 12: Vergleich zweier Gruppen anhand der initialen Therapieentscheidung über sechs Monate und deren Signifikanz

	0 Monate	3 Monate	6 Monate
Aktiver Schlaf (%TST)	0,085	0,069	0,883
Ruhiger Schlaf (%TST)	0,086	0,069	0,883
Apnoe-Hypopnoe-Index (n/h)	< 0,001	< 0,001	0,014
Zentrale-Apnoe-Index (n/h)	< 0,001	0,001	0,021
Obstruktive-Apnoe-Index (n/h)	0,079	0,280	0,743
Gemischte-Apnoe-Index (n/h)	0,180	0,134	0,246
Hypopnoe-Index (n/h)	0,049	0,073	0,135
Mittlere Dauer der SBAS (s)	0,239	0,592	0,863
Längste SBAS (s)	< 0,001	0,110	0,459
Periodische Atmung (%)	0,290	0,313	0,216
mittlere Sauerstoffsättigung (%)	< 0,001	0,013	0,122
Desaturationsindex (n/h)	< 0,001	< 0,001	0,005

TST: Totale Schlafzeit, SBAS: schlafbezogene Atemstörungen

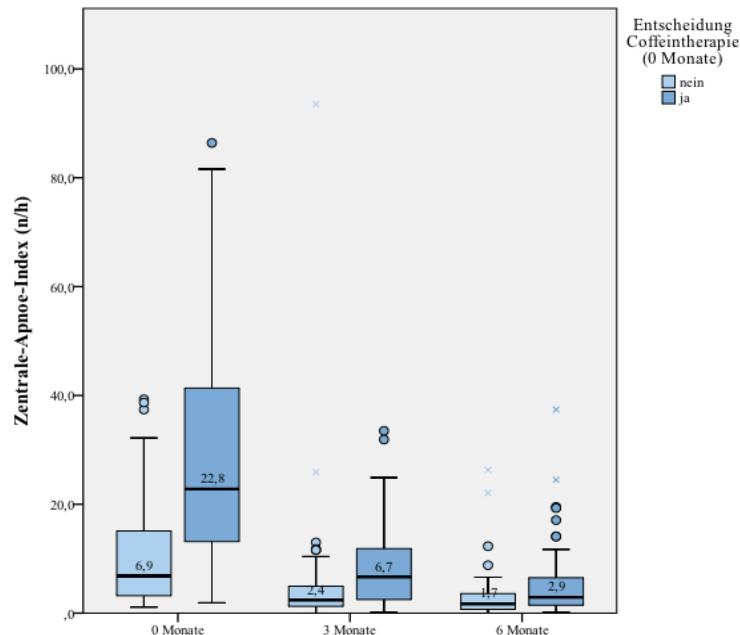


Abbildung 33: Vergleich des Zentrale-Apnoe-Index in Abhängigkeit von einer initialen Therapieempfehlung mit Coffein

Ehemalige Frühgeborene mit einer initial notwendigen Coffein-Therapie zeigten auch zur zweiten und dritten Untersuchung unabhängig von einer Coffeingabe oder -therapie einen signifikant höheren Zentrale-Apnoe-Index, insgesamt jedoch mit einer fallenden Tendenz.

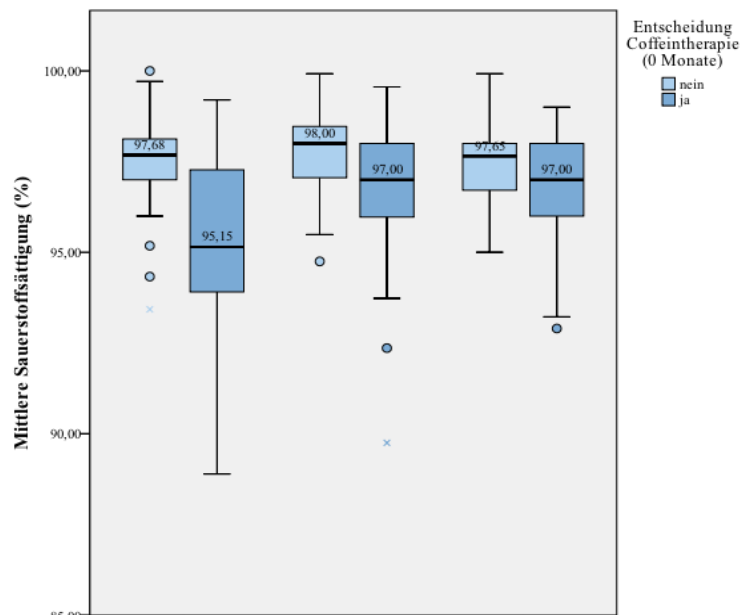


Abbildung 36 Vergleich der mittleren Sauerstoffsättigung in Abhängigkeit von einer initialen Therapieempfehlung mit Coffein

Die Probanden, die initial eine Therapieempfehlung für Coffein erhielten, zeigten zu diesem Zeitpunkt eine signifikant niedrigere mittlere Sauerstoffsättigung ($p < 0,001$). Auch zum zweiten Untersuchungszeitpunkt ist diese noch signifikant niedriger ($p = 0,013$). Im korrigierten Alter von sechs Monaten ist kein Unterschied mehr zu verzeichnen ($p = 0,122$).

5.7 VERGLEICH DER ERGEBNISSE VERSCHIEDENER AUSWERTER

Schon optisch kann man vor und nach Bearbeitung einer polysomnographischen Aufzeichnung einen Unterschied vor allem in der Anzahl der respiratorischen Ereignisse verzeichnen (Abbildungen 37 und 38).

In den folgenden Tabellen (Tabellen 13 bis 15) und Abbildungen (Abbildungen 39 bis 42) werden die ermittelten Ergebnisse der eigenen Auswertung, der Auswertung durch die klinisch tätigen Ärzte und der automatisierten Auswertung, also der Rohdaten, miteinander verglichen.

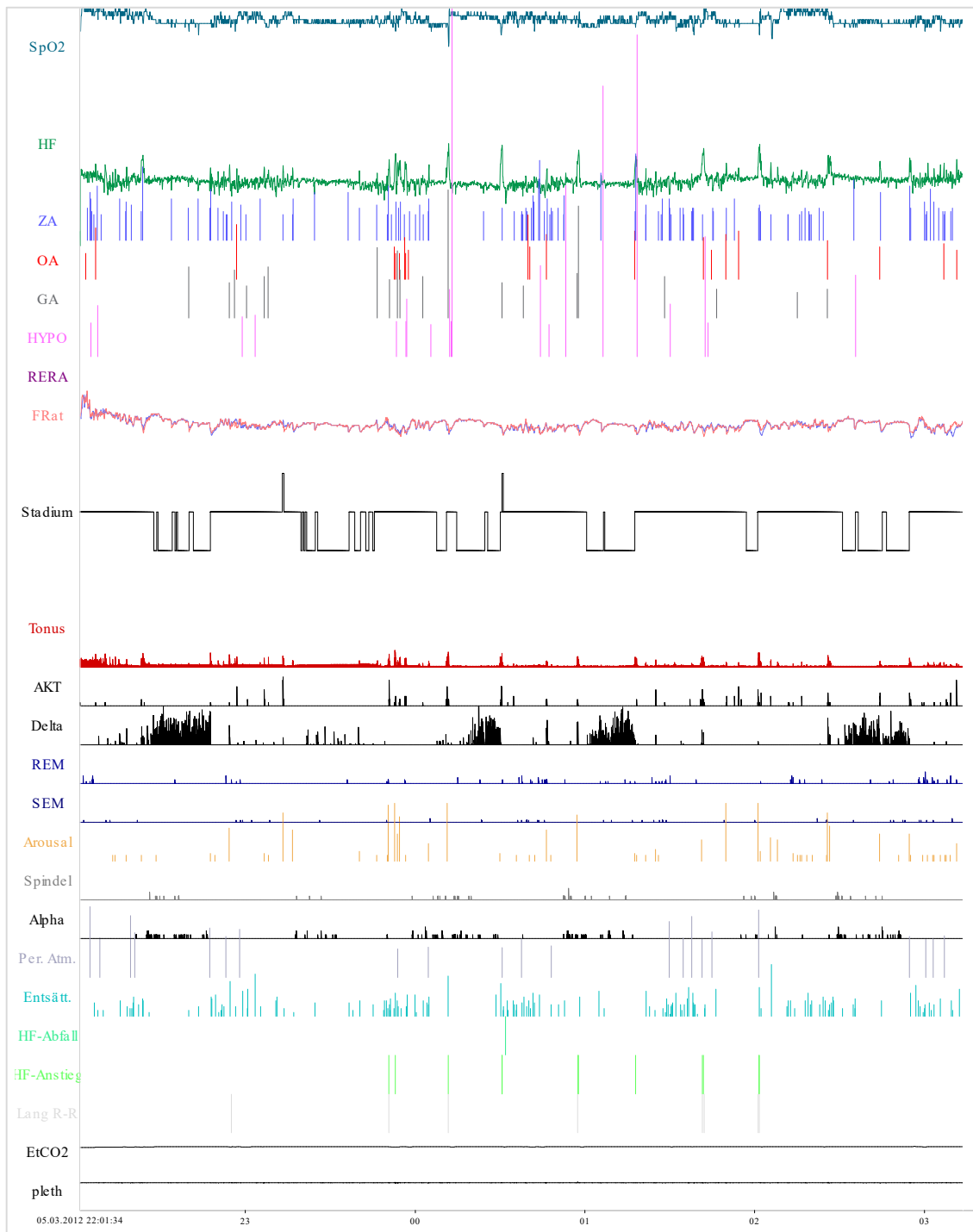


Abbildung 37 Exemplarische Darstellung der Rohdaten vor Beginn der individualisierten Auswertung

(SpO₂: Sauerstoffsättigung, HF: Herzfrequenz, ZA: zentrale Apnoe, OA: obstruktive Apnoe, GA: gemischte Apnoe, HYPO: Hypopnoe, RERA: Respiratory Effort related Arousal, FRat: Atemfrequenz, AKT: Aktimeter, REM: Rapid-Eye-Movement, SEM: Slow-Eye-Movement, Per. Atm.: periodische Atmung, Entsätt.: Entsättigung, HF-Abfall: Herzfrequenz-Abfall, HF-Anstieg: Herzfrequenz-Anstieg, Lang R-R: lange Abstände zwischen R-Zacken des EKG, EtCO₂: endtidales pCO₂, pleth: Plethysmograph)

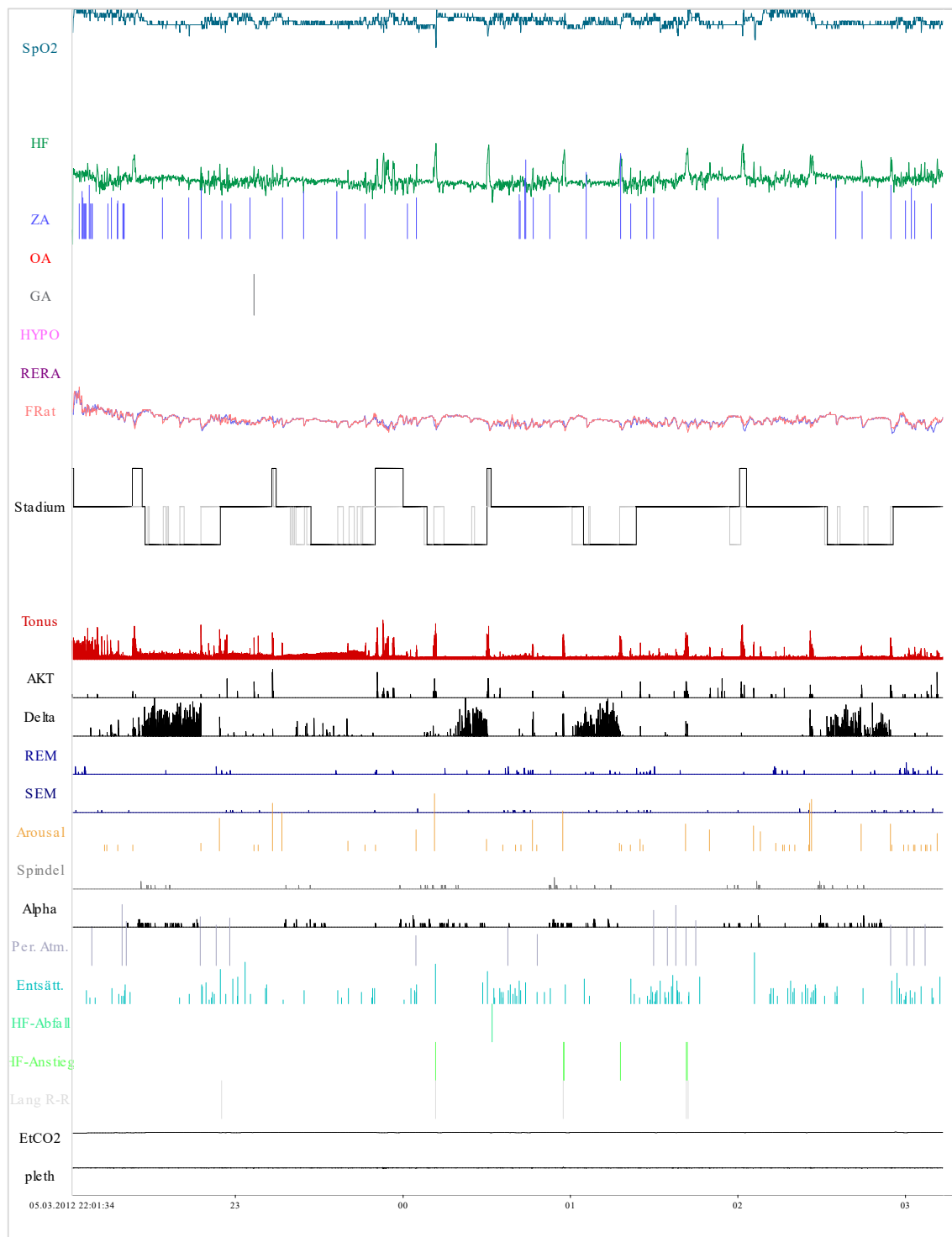


Abbildung 38 Exemplarische Darstellung einer individualisiert ausgewerteten Aufzeichnung

Im Vergleich zur Abbildung 37 sind hier schon optisch deutlich weniger zentrale Apnoen, keine obstruktiven Apnoen und nur eine gemischte Apnoe zu sehen.

(SpO₂: Sauerstoffsättigung, HF: Herzfrequenz, ZA: zentrale Apnoe, OA: obstruktive Apnoe, GA: gemischte Apnoe, HYPO: Hypopnoe, RERA: Respiratory Effort related Arousal, FRat: Atemfrequenz, AKT: Aktimeter, REM: Rapid-Eye-Movement, SEM: Slow-Eye-Movement, Per. Atm.: periodische Atmung, Entsätt.: Entsättigung, HF-Abfall: Herzfrequenz-Abfall, HF-Anstieg: Herzfrequenz-Anstieg, Lang R-R: lange Abstände zwischen R-Zacken des EKG, EtCO₂: endtidales pCO₂, pleth: Plethysmograph)

Tabelle 13: Ermittelte Ergebnisse unterschiedlicher Auswerter in einem Alter von 0 Monaten.
Signifikanzen zwischen den Auswertern sind jeweils zwischen den Spalten dargestellt. Die Signifikanz (*p*) zwischen der eigenen und automatisierten Auswertung ist als letzte Spalte dargestellt.
* $p < 0,001$, # $p < 0,05$, n = nicht signifikant

	eigene Auswertung				klinische Auswertung				automatisierte Auswertung			
	5. P.	Median	95. P.	<i>p</i>	5. P.	Median	95. P.	<i>p</i>	5. P.	Median	95. P.	<i>p</i>
AS (%TST)	62,6	76,0	86,9	n	55,7	74,3	91,0	*	70,2	85,2	97,4	*
QS (%TST)	13,1	24,1	37,4	n	9,0	25,5	44,3	*	2,6	14,8	29,8	*
AHI (n/h)	2,5	17,7	76,4	n	3,5	19,3	72,2	*	54,0	99,2	167,3	*
HI (n/h)	0,0	0,6	8,2	*	0,0	0,0	0,0	*	0,0	2,1	7,1	*
ZAI (n/h)	1,8	14,5	73,2	*	3,2	18,8	72,4	*	13,9	56,0	118,5	*
OAI (n/h)	0,0	0,6	6,7	*	0,0	0,0	1,1	*	9,0	22,0	76,3	*
GAI (n/h)	0,0	0,6	3,7	*	0,0	0,0	4,9	*	3,7	12,9	27,8	*
mittl. Dauer SBAS (s)	4,0	5,7	7,7	*	6,1	7,6	14,4	*	5,1	6,9	9,9	*
längste SBAS (s)	7,0	10,5	21,3	*	9,0	13,5	26,1	*	20,5	85,0	166,1	*
PA (%TST)	0,0	3,6	32,8	#	0,0	2,5	31,5	*	0,8	8,3	34,1	*
mittl. SpO ₂ (%)	92,9	97,0	99,2	n	93,1	97,1	99,0	n	93,2	97,0	99,0	n
DI total (n/h)	2,3	17,1	74,7	*	1,8	26,8	98,2	*	4,5	6,9	99,1	*
max. Desaturation (%)	7,0	15,5	34,0	n	6,5	15,0	39,6	*	7,0	18,5	40,6	*
min. SpO ₂ bei SBAS (%)	61,5	81,0	92,0	#	61,5	81,5	93,0	*	47,0	78,0	90,6	*

P.: Perzentile, AS: Aktiver Schlaf, QS: Ruhiger Schlaf, TST: Totale Schlafzeit, AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index, HI: Hypopnoe-Index, ZAI: Zentrale-Apnoe-Index, OAI: Obstruktive-Apnoe-Index, GAI: Gemischte-Apnoe-Index, SBAS: schlafbezogene Atemstörungen, PA: Periodische Atmung, SpO₂: Sauerstoffsättigung, DI: Desaturationsindex

Tabelle 14: Ermittelte Ergebnisse unterschiedlicher Auswerter in einem Alter von 3 Monaten.
Signifikanzen zwischen den Auswertern sind jeweils zwischen den Spalten dargestellt. Die Signifikanz (p) zwischen der eigenen und automatisierten Auswertung ist als letzte Spalte dargestellt.
* $p < 0,001$, # $p < 0,05$, n = nicht signifikant

	eigene Auswertung				p	klinische Auswertung				p	automatisierte Auswertung				p
	5. P.	Median	95. P.			5. P.	Median	95. P.			5. P.	Median	95. P.		
AS (%TST)	49,1	62,4	86,9	#		42,7	64,5	78,5	*		54,1	71,3	93,8	*	
QS (%TST)	26,5	37,6	50,9	#		21,5	35,5	57,3	*		8,3	28,8	45,9	*	
AHI (n/h)	0,6	4,3	26,2	*		1,3	8,6	46,9	*		11,0	34,8	100,8	*	
HI (n/h)	0,0	0,2	1,9	*		0,0	0,0	0,0	*		0,0	0,9	6,3	*	
ZAI (n/h)	0,4	3,3	24,4	*		3,3	18,8	72,4	*		3,8	23,1	59,4	*	
OAI (n/h)	0,0	0,0	1,8	*		0,0	0,0	1,2	*		2,0	8,9	32,5	*	
GAI (n/h)	0,0	0,0	0,9	*		0,0	0,0	1,1	*		0,8	3,5	10,9	*	
mittl. Dauer SBAS (s)	4,3	5,6	6,8	*		5,5	7,0	8,9	*		4,5	6,0	9,0	*	
längste SBAS (s)	5,5	8,0	13,3	*		6,7	10,0	13,8	*		12,5	38,5	115,6	*	
PA (%TST)	0,0	2,1	16,5	*		0,0	0,9	17,2	*		0,2	3,2	21,5	*	
mittl. SpO ₂ (%)	94,7	97,9	99,0	n		94,8	97,8	99,0	n		94,4	97,9	99,0	n	
DI total (n/h)	0,6	4,2	28,2	*		0,6	5,4	50,6	*		1,1	6,9	50,1	*	
max. Desaturation (%)	4,0	10,0	34,0	n		4,0	10,0	25,0	*		4,0	12,0	26,1	*	
min. SpO ₂ bei SBAS (%)	74,0	88,0	95,0	*		74,0	89,0	95,7	*		71,4	86,0	94,0	*	

P.: Perzentile, AS: Aktiver Schlaf, QS: Ruhiger Schlaf, TST: Totale Schlafzeit, AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index, HI: Hypopnoe-Index, ZAI: Zentrale-Apnoe-Index, OAI: Obstruktive-Apnoe-Index, GAI: Gemischte-Apnoe-Index, SBAS: schlafbezogene Atemstörungen, PA: Periodische Atmung, SpO₂: Sauerstoffstättigung, DI: Desaturationsindex

Tabelle 15: Ermittelte Ergebnisse unterschiedlicher Auswerter in einem Alter von 6 Monaten.
Signifikanzen zwischen den Auswertern sind jeweils zwischen den Spalten dargestellt. Die Signifikanz (p) zwischen der eigenen und automatisierten Auswertung ist als letzte Spalte dargestellt.
* $p < 0,001$, + $p < 0,01$, # $p < 0,05$, n = nicht signifikant

	eigene Auswertung					klinische Auswertung					automatisierte Auswertung			
	5. P.	Median	95. P.	p		5. P.	Median	95. P.	p		5. P.	Median	95. P.	p
AS (%TST)	43,7	55,7	72,1	n		18,8	57,9	79,4	*		44,8	64,0	93,8	*
QS (%TST)	27,9	44,4	56,3	n		20,6	42,1	81,2	*		6,2	36,1	55,2	*
AHI (n/h)	0,3	3,0	21,6	*		0,8	6,1	29,3	*		7,8	19,6	51,6	*
HI (n/h)	0,0	0,0	0,9	*		0,0	0,0	0,0	*		0,0	0,6	3,3	*
ZAI (n/h)	0,2	2,5	19,4	*		0,7	6,1	24,6	*		2,6	10,2	37,2	*
OAI (n/h)	0,0	0,0	1,1	+		0,0	0,0	0,9	*		1,1	4,0	25,1	*
GAI (n/h)	0,0	0,0	0,4	+		0,0	0,0	0,7	*		0,6	2,5	7,2	*
mittl. Dauer SBAS (s)	4,8	6,2	7,7	*		5,8	7,1	10,2	n		5,3	7,4	14,4	*
längste SBAS (s)	5,5	8,5	14,8	*		7,0	10,5	17,0	*		11,5	36,5	220,9	*
PA (%TST)	0,0	1,1	10,6	*		0,0	0,3	9,6	*		0,0	1,8	13,4	*
mittl. SpO ₂ (%)	94,8	97,1	99,0	n		94,8	97,2	99,0	n		94,8	97,0	99,0	n
DI total (n/h)	0,3	3,0	21,8	*		0,2	4,7	41,2	*		0,9	6,5	40,7	*
max. Desaturation (%)	4,0	9,5	21,6	n		3,8	9,5	20,1	*		4,0	11,0	23,0	*
min. SpO ₂ bei SBAS (%)	75,0	88,5	95,0	+		76,4	89,0	96,0	*		73,5	86,0	95,0	*

P.: Perzentile, AS: Aktiver Schlaf, QS: Ruhiger Schlaf, TST: Totale Schlafzeit, AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index, HI: Hypopnoe-Index, ZAI: Zentrale-Apnoe-Index, OAI: Obstruktive-Apnoe-Index, GAI: Gemischte-Apnoe-Index, SBAS: schlafbezogene Atemstörungen, PA: Periodische Atmung, SpO₂: Sauerstoffättigung, DI: Desaturationsindex

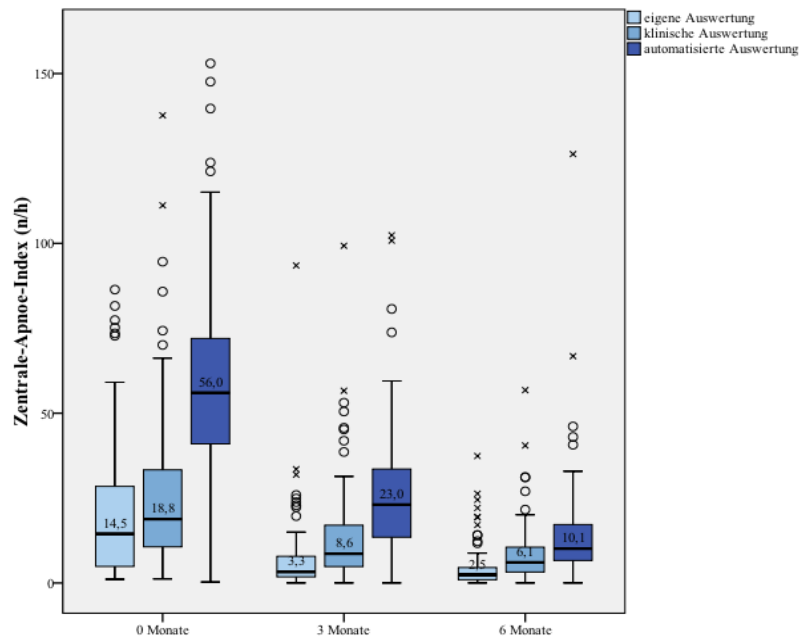


Abbildung 39 Vergleich der unterschiedlichen Auswertungen des Zentrale-Apnoe-Index über sechs Monate

Insgesamt ist bei allen Auswertern eine Abnahme des Zentrale-Apnoe-Index zu verzeichnen. Deutlich erhöhte Werte im Vergleich zu der eigenen sowie der klinischen Auswertung präsentierte die automatisierte Auswertung.

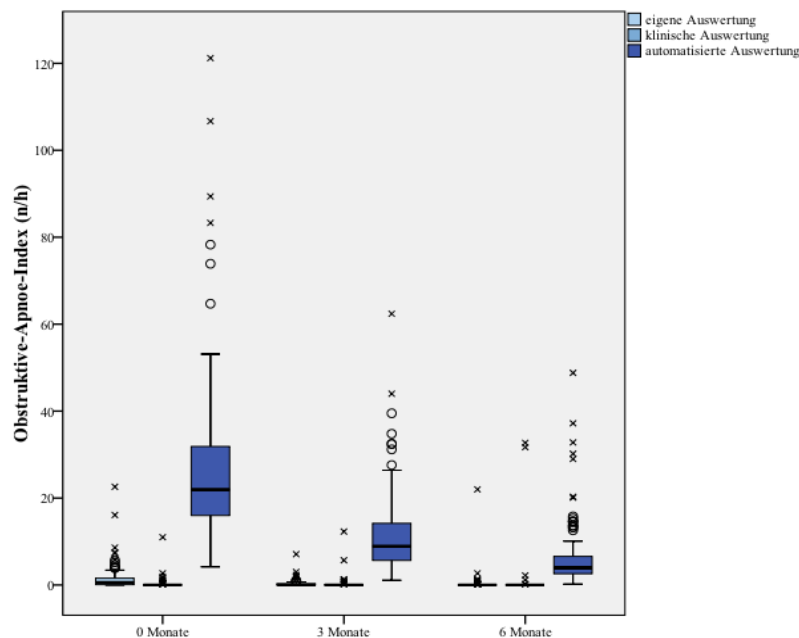


Abbildung 40 Vergleich der unterschiedlichen Auswertungen des Obstruktive-Apnoe-Index über sechs Monate

Deutlich erhöhte Werte bei der automatisierten Auswertung im Vergleich zu der eigenen und klinischen Auswertung. Im Verlauf zeigte sich eine abnehmende Tendenz.

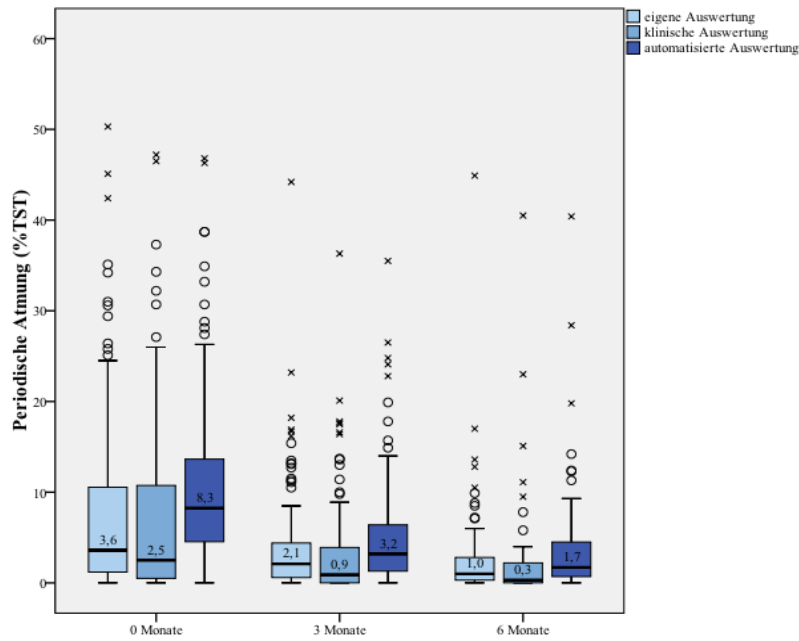


Abbildung 41 Vergleich der unterschiedlichen Auswertungen des Anteils der Periodischen Atmung über sechs Monate

Insgesamt Abnahme der Periodischen Atmung über den Beobachtungszeitraum von sechs Monaten. Den niedrigsten Anteil präsentierte die klinische Auswertung, gefolgt von der eigenen Auswertung. Die am höchsten ermittelten Werte wurden durch die automatisierte Auswertung generiert.

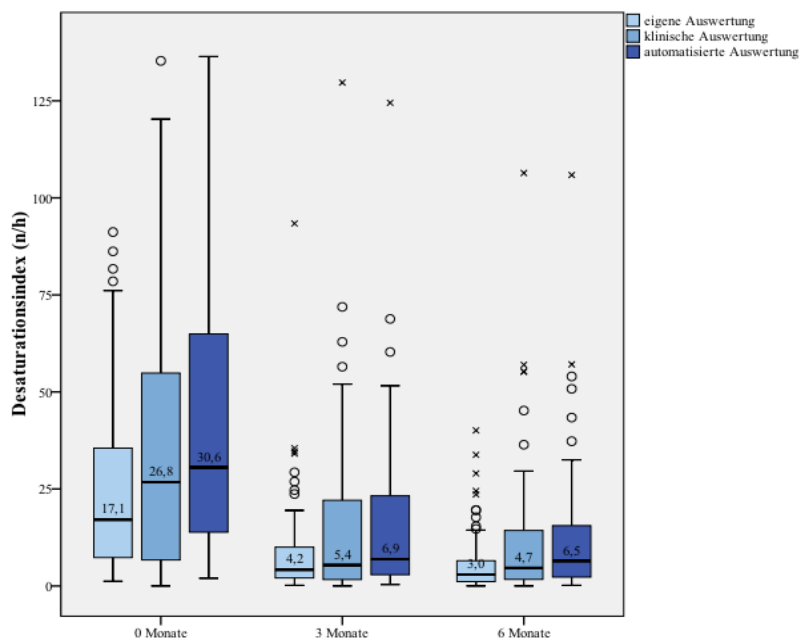


Abbildung 42 Vergleich der unterschiedlichen Auswertungen des Desaturationsindex über sechs Monate

Deutlicher Abfall des Desaturationsindex im gesamten Verlauf von sechs Monaten, vor allem zwischen 0 und 3 Monaten. Die niedrigsten Werte ergaben sich durch die eigene Auswertung, die klinische und automatisierte Auswertung zeigten jeweils höhere Werte.

5.8 THERAPIEEMPFEHLUNG VON COFFEIN IN ABHÄNGIGKEIT VOM AUSWERTER

Zu allen drei Untersuchungszeitpunkten zeigte sich die Therapieempfehlung anhand der eigenen und klinischen Auswertung nicht signifikant unterschiedlich. Jedoch gab es erhebliche Unterschiede sowohl zwischen der eigenen bzw. klinischen und der automatisierten Auswertung und den sich daraus ergebenden Empfehlungen einer Coffein-Therapie.

Zum ersten Zeitpunkt konnte zwischen der eigenen und der automatisierten Auswertung eine Übereinstimmung von nur 48 % festgestellt werden. Der automatisierten Auswertung und den Kriterien zur Indikation einer Coffein-Therapie zufolge hätten alle 108 Kinder diese erfüllt, laut der eigenen Auswertung lediglich 52 Kinder.

Es zeigte sich, dass bei den automatisierten Auswertungen enorm hohe Obstruktive-Apnoe-Indices auftraten. Um bei den folgenden Untersuchungszeitpunkten nicht ebenso hohe Raten für die Coffeinempfehlung bei der automatisierten Auswertung zu erhalten, wurde die Entscheidung einer Coffein-Therapie zum zweiten und dritten Messzeitpunkt erst ab einem OAI von 25 n/h festgelegt. Für gewöhnlich wäre sonst jede obstruktive Apnoe als pathologisch anzusehen.

In Tabelle 16 ist beispielhaft eine Kreuztabelle der Ergebnisse im korrigierten Alter von drei Monaten zu sehen, wie sie bei den statistischen Untersuchungen ausgegeben wird. Bei 20 Kindern bestand sowohl bei der automatisierten als auch bei der eigenen Auswertung keine Indikation zur Coffein-Therapie, bei zehn Kindern bestand diese jedoch bei beiden Auswertern. 78 Kinder würden laut automatisierter Auswertung eine Coffein-Therapie erhalten, bei denen nach einer individualisierten Auswertung diese als nicht notwendig eingestuft wurde.

Tabelle 16: Kreuztabelle zum Vergleich der Ergebnisse der automatisierten und eigenen Auswertung zum zweiten Untersuchungszeitpunkt

		Automatisierte Auswertung		Gesamt
		0	1	
Eigene Auswertung	0	20	78	98
	1	0	10	10
Gesamt		20	88	108

Im korrigierten Alter von drei Monaten würden laut automatisierter Auswertung 81 % eine Therapie erhalten, bei der individualisierten Auswertung lediglich 9 %. Ähnlich verhielt es sich im korrigierten Alter von sechs Monaten, Coffein würden 50 % (automatisierte Auswertung) statt nur 2 % (eigene Auswertung) erhalten. In Abbildung 43 ist dabei der eindeutige Unterschied zwischen beiden Auswertern und der abfallende Trend der Therapieempfehlungen über die Zeit besonders gut zu erkennen.

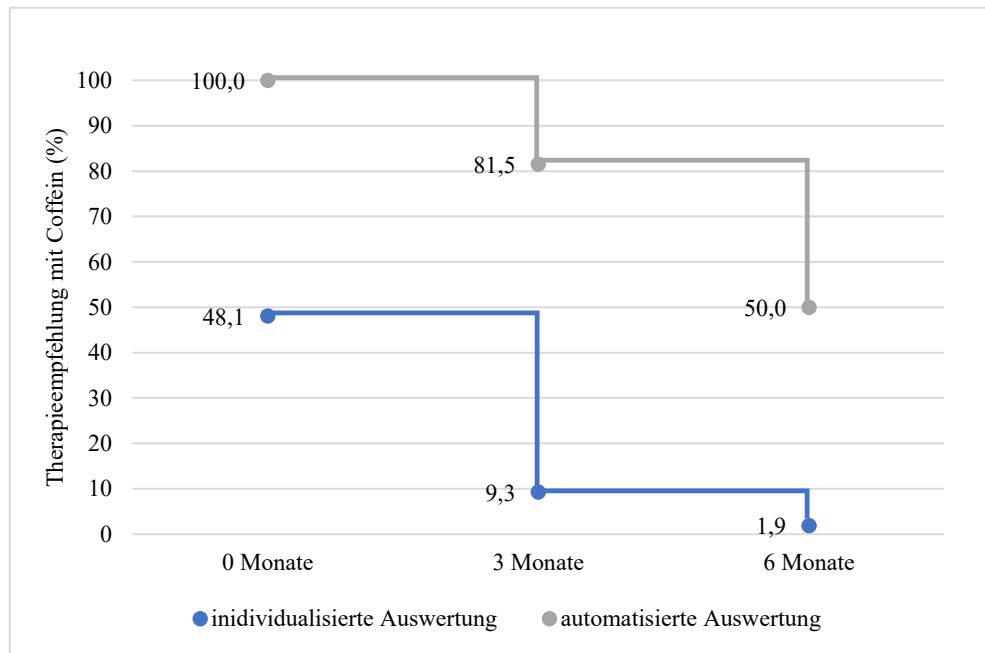


Abbildung 43 Prozentualer Anteil der Therapieempfehlung mit Coffein nach automatisierter und individualisierter Auswertung

Der automatisierten Auswertung zufolge würden zu allen Zeitpunkten deutlich mehr Kinder eine Empfehlung zur Coffein-Therapie erhalten. Im Verlauf zeigt sich jedoch eine fallende Tendenz über die Zeit, ebenso wie bei der individualisierten Auswertung.

6 DISKUSSION

Diese Studie wurde durchgeführt, um die Entwicklung der Schlafstadien und kardiorespiratorischer Parameter bei Frühgeborenen darzustellen und die Unterschiede in der Auswertung und dem weiteren Procedere durch verschiedene Auswerter aufzuzeigen.

Im Gegensatz zu anderen Studien wurden nicht bloß gesunde Kinder in diese Studie eingeschlossen, da eine charakteristische Population des klinischen Alltags wiedergegeben werden sollte. Dadurch könnte es in der Praxis einfacher sein, das individuelle Ergebnis einer polysomnographischen Untersuchung Frühgeborener in einen sinnvollen Kontext zu bringen, wenn nicht ausschließlich gesunde Kinder in die Messungen und Referenzwerte eingehen würden. In diesem Zusammenhang war es von großem Vorteil dieselben 108 Individuen zu drei Zeitpunkten zu untersuchen.

6.1 SCHLAFSTADIEN

Es wurde ein signifikanter Abfall im Anteil des Aktiven Schlafs und ein dementsprechender Anstieg des Ruhigen Schlafs ermittelt (Abbildungen 18 bis 20). Diese Entwicklung beginnt jedoch schon bereits einige Zeit vor der Geburt (Mirmiran et al. 2003, Holditch-Davis und Edwards 1998). Es gibt einige Studien, welche den Verlauf der Schlafstadien bei Neugeborenen untersuchten, diese zeigen eine gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Schlüter et al. (2001) erstellten Referenzkurven gesunder Kinder für die ersten zwei Lebensjahre und nutzten zur Unterscheidung der Schlafstadien vordergründig die regelmäßige und unregelmäßige Atmung als Äquivalent des Ruhigen und Aktiven Schlafs. Andere Studien untersuchten ebenfalls die Schlafphasen reifgeborener Kinder und präsentierten ähnliche Erkenntnisse (Fagioli und Salzarulo 1982, Coons und Guilleminault 1982, Erler 2001, Ellingson und Peters 1980b).

Ellingson und Peters (1980a) befassten sich mit Frühgeborenen des ersten Lebensjahrs und demonstrierten eine vergleichbare Entwicklung, jedoch zeigten sich durchgehend niedrigere prozentuale Werte für den Aktiven Schlaf und demzufolge höhere Werte für den Ruhigen Schlaf. Zum einen könnte dies durch den Umstand bedingt sein, dass in den aktuellen Untersuchungen das Übergangsstadium (Indeterminate Sleep) im Vergleich zu

der Arbeit von Ellingson und Peters (1980a) nicht berücksichtigt wurde. Zum anderen wurden alle frühgeborenen Kinder in die aktuelle Studie eingebunden, ebenso jene mit neurologischen Diagnosen, wie zum Beispiel mit intraventrikulären Hämorrhagien oder einem Krampfleiden, was sich ebenfalls auf die Schlafarchitektur auswirken könnte. Des Weiteren fehlten die Videoaufzeichnungen, durch welche eine noch detailliertere Bestimmung der Schlafstadien gegeben wäre.

Insgesamt zeigten sich also nur geringe Unterschiede zu den Ergebnissen Neugeborener und anderer Frühgeborener, sodass sich die Entwicklung des Schlafs durch die Frühgeburtlichkeit nur wenig beeinträchtigt zeigt.

6.2 KARDIORESPIRATORISCHE PARAMETER

In Übereinstimmung mit den ‚Rules for Scoring Respiratory Events in Sleep‘ der AASM (Berry et al. 2012) ist es notwendig die Länge von zwei vollständigen Atemzügen zu kennen, um eine Apnoe auszumachen. Um diese festzulegen, war es erforderlich die Atemfrequenz pro Minute zu ermitteln, die schließlich für jeden Patienten im Ruhigen Schlaf bestimmt und anschließend die Länge von zwei Atemzügen berechnet wurde (Formel 1).

Die hier festgestellten Atemfrequenzen (Abbildung 21) in der jeweiligen Altersgruppe entsprechen annähernd den Referenzwerten anderer Studien (Niewerth und Wiater 2000, Heimann et al. 2013, Hoppenbrouwers et al. 1978), sodass an dieser Stelle nur geringfügige Unterschiede zu den Werten gesunder Reifgeborener auffielen.

Ein besonderes Augenmerk wurde auf die schlafbezogenen Atemstörungen gelegt. Insgesamt betrachtet nahmen die untersuchten Apnoen über die gesamte Zeitspanne sukzessiv ab. Auch bei reifen Neugeborenen kann man Apnoen und periodische Atmung nachweisen. Albani et al. (1985) stellten zudem fest, dass die Dichte aller Atemaussetzer bei Frühgeborenen signifikant höher war verglichen mit den Reifgeborenen. Die Ursache hierfür liegt vor allem in der Unreife des zentralen Atemzentrums (Darnall 2010, MacFarlane et al. 2013).

Der ZAI lag in der vorliegenden Arbeit, verglichen mit den Werten Reifgeborener zum VET, zwar über den Medianen anderer Arbeiten (Brockmann et al. 2013, Schlüter et al. 2001), Niewerth und Wiater (2000) dagegen geben einen noch höheren ZAI an. Eine sehr

gute Übereinstimmung mit der Gesamtanzahl der zentralen Apnoen pro Schlafstunde zeigte sich mit der Arbeit von Erler (2001). Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse wird jedoch dadurch eingeschränkt, dass in älteren Arbeiten die geltenden Empfehlungen zum Scoren von respiratorischen Ereignissen der AASM (Berry et al. 2012) noch nicht berücksichtigt werden konnten. Zudem liegt der Zeitpunkt der frühesten Untersuchung häufig erst bei einem Alter von einem Monat, was demzufolge schon vier Wochen nach dem in dieser Studie verwendeten ersten Messzeitpunkt liegt.

Im zweiten und dritten Untersuchungszeitraum lag der Median unter dem der Studien von Niewerth und Wiater (2000) und Schlüter et al. (2001). Die Ergebnisse von Brockmann et al. (2013) zeigten hingegen eine gute Übereinstimmung mit dem Median des ZAI im korrigierten Alter von drei Monaten. Leider gab es bei Brockmanns Arbeit keine Ergebnisse für Kinder im Alter von sechs Monaten. Insgesamt betrachtet konnte jedoch die abnehmende Tendenz des ZAI bestätigt werden.

Hieraus ist zu entnehmen, dass vor allem zum VET mit einem erhöhten ZAI gerechnet werden darf, was schließlich auf das unreife Atemzentrum zurückzuführen ist. Im weiteren Verlauf jedoch kommt es mit zunehmender zentraler Reifung zu einem vergleichbaren AHI und ZAI mit Reifgeborenen.

Der OAI und Gemischte-Apnoe-Index (GAI) waren zum ersten Messzeitpunkt nur leicht erhöht verglichen mit anderen Abhandlungen (Niewerth und Wiater 2000, Schlüter et al. 2001, Brockmann et al. 2013). Die weiteren Ergebnisse der anderen zwei Untersuchungszeitpunkte stimmten gut mit deren Resultaten überein. Kato et al. (2000) beschrieben eine ähnliche Entwicklung der obstruktiven und gemischten Apnoen. In einem korrigierten Alter von sechs Monaten ließen sich diese Apnoen schließlich kaum noch nachweisen. Festzuhalten ist an dieser Stelle jedoch auch, dass die zwei Arten der obstruktiven und gemischten Apnoe tatsächlich nur einen äußerst geringen Anteil am AHI bei Frühgeborenen ausmachen. Der wesentlich größere Teil wird durch die zentralen Apnoen gebildet (Abbildung 25).

Die mittlere Dauer der Atempausen zeigte sich auf einem stabilen Niveau und nahm über die gesamte Zeitspanne der sechs Monate nur etwas zu (Abbildung 26). Dagegen nahm die maximale Dauer der Apnoen in den Untersuchungen ab (Abbildung 27). Schlüter et al. (2001) gaben annähernd konstante Werte für die mittlere und maximale Dauer der Atemaussetzer im ersten Lebensjahr an, erst gegen Ende des zweiten Lebensjahres nahm die Länge dieser Parameter in deren Arbeit zu.

Des Weiteren zeigte sich eine positive Entwicklung der Entsättigungen. Während die mittlere Sauerstoffsättigung sich konstant über die Beobachtungszeit präsentierte, nahm die minimale Sättigung während eines respiratorischen Ereignisses zu (Abbildung 29). Das heißt also, dass nicht nur die Frequenz der schlafbezogenen Atemstörungen über die Dauer von sechs Monaten abnimmt, sondern auch die Schwere dieser, gemessen an der minimalen Sauerstoffsättigung.

Die periodische Atmung ist, ebenso wie die Apnoen, ein häufiges Phänomen in der frühen Kindheit. Auffällig war auch hierbei, dass dieses Atemmuster bei den Frühgeborenen der aktuellen Studie zahlreicher auftrat als bei Studien, die mit gesunden und reifgeborenen Individuen durchgeführt wurden (Niewerth und Wiater 2000, Erler 2001, Brockmann et al. 2013). Im Verlauf der Beobachtungszeit fiel dennoch ein stetiger Abfall der periodischen Atmung auf (Abbildung 28). Dafür gibt es mehrere Anhaltspunkte. Zum einen nimmt die Dauer der Zyklen vor allem in den ersten drei Monaten ab (Barrington et al. 1987, Wilkinson et al. 2007) und die periodische Atmung kann in einem Alter von sechs Monaten kaum noch nachgewiesen werden (Edwards et al. 2013). Zum anderen nimmt der Anteil des AS mit zunehmendem Alter ab, während der Anteil des QS stetig anwächst. Da die periodische Atmung fast ausschließlich im AS vorkommt (Scholle et al. 1998) und dieser sich mit der Zeit rückläufig zeigt, ist dies eine weitere wesentliche Erklärung für den Rückgang dieses Atemmusters über den beobachteten Zeitraum von sechs Monaten.

Die mittlere Herzfrequenz zeigte im Verlauf eine deutliche Reduktion (Abbildung 30). Andere Studien beschreiben eine ähnliche Entwicklung, wenn auch für Reifgeborene (Fleming et al. 2011, Harper et al. 1976, Harper et al. 1978, Litscher et al. 1993, Erler 2001). Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Herzfrequenzen lagen vor allem im ersten Untersuchungszeitraum deutlich über denen anderer Untersuchungsergebnisse, auch wenn diese teilweise nur im wachen Zustand erhoben wurden (Fleming et al. 2011). Vergleicht man die darauffolgenden Monate, so zeigt sich eine allmähliche Annäherung sowie gute Übereinstimmungen (Harper et al. 1976, Harper et al. 1978, Erler 2001, Heimann et al. 2013). Henslee et al. (1997) beschrieb anhand von Intervallen zwischen den R-Zacken eines EKG (RR-Intervall) vor allem bei Frühgeborenen, die zwischen der 30. und 35. Woche (PMA) geboren wurden, kürzere RR-Intervalle und damit höhere Herzfrequenzen im Vergleich zu Reifgeborenen. Im korrigierten Alter von drei Monaten glichen sich die Herzfrequenzen schließlich an und anschließend wiesen die ehemals Frühgeborenen sogar größere RR-Intervalle, also geringere Herzfrequenzen, als

Reifgeborene auf. Währenddessen verhielt es sich bei Frühgeborenen der 24. bis 29. Woche (PMA) so, dass deren RR-Intervalle stets geringer waren als bei den Reifgeborenen und sie somit anhaltend höhere Herzfrequenzen zeigten. Eine derartige Unterteilung erfolgte jedoch in der aktuellen Studie nicht. Hoppenbrouwers et al. (1992) untersuchte ebenfalls Frühgeborene in einem Zeitraum bis zu drei Monaten nach dem VET. Die Ergebnisse zeigen eine sehr gute Übereinstimmung mit den ermittelten Herzfrequenzen im AS und QS der vorliegenden Studie. An dieser Stelle kann dementsprechend festgehalten werden, dass Frühgeborene vor allem initial eine höhere Herzfrequenz im Schlaf aufweisen, sogar verglichen mit Reifgeborenen im wachen Zustand. Gleichwohl ist im Verlauf eine Annäherung der Herzfrequenzen an die von reifen Neugeborenen zu verzeichnen.

6.3 EINFLUSS DER DIAGNOSEN AUF RESPIRATORISCHE PARAMETER

Unter den Diagnosen zeigte die Anämie signifikante Einflüsse auf verschiedene Parameter (Tabellen 8 und 9). Die mittlere SpO_2 präsentierte sich ausschließlich im korrigierten Alter von sechs Monaten erniedrigt und die Dauer unter einer SpO_2 von 90 % war zu den ersten beiden Untersuchungszeitpunkten erhöht (im Einzelnen nicht dargestellt). Nach der statistischen Korrektur nach Bonferroni wurde das Signifikanzniveau bei der periodischen Atmung im Alter von drei Monaten nicht mehr erreicht. Joshi et al. (1987) und Sasidharan und Heimler (1992) untersuchten dagegen gezielt den Einfluss von Anämien und Bluttransfusionen auf den Schlafanteil mit periodischer Atmung, als auch auf Apnoen und die Herzfrequenz. Es stellte sich schließlich heraus, dass die Frühgeborenen nach einer Transfusion einen signifikant niedrigeren Schlafanteil mit periodischer Atmung aufwiesen und die Dauer der periodischen Atmung sich ebenfalls verkürzte. Zudem konnten nach Transfusion viel weniger Apnoen ermittelt werden (Joshi et al. 1987, Erler 2001). Andere Autoren dagegen wiesen nur einen geringen oder keinen signifikanten Effekt von Bluttransfusionen auf die Frequenz von Apnoen nach (Poets et al. 1997, Westkamp et al. 2002). In der vorliegenden Arbeit konnte ebenso kein signifikanter Einfluss einer Anämie auf den AHI nachvollzogen werden. Unbekannt ist an dieser Stelle zudem, ob die hier untersuchten Patienten zuvor Transfusionen erhielten oder wie schwer diese feststellten

Anämien im Einzelnen waren, da bei der Listung der Diagnosen keine weitere Differenzierung erfolgte. Aus diesem Grund wird von einer weiteren Diskussion dieser Ergebnisse abgesehen.

Krampfanfälle stellten sich ebenfalls einflussnehmend dar. Der AHI zeigte sich im korrigierten Alter von drei und sechs Monaten signifikant erhöht, wobei sich der ZAI nur im zweiten Untersuchungszeitraum erhöht präsentierte (im Einzelnen nicht dargestellt). In der Literatur hingegen wird eine Häufung von obstruktiven Apnoen bei Kindern mit Epilepsien beschrieben (Jain et al. 2012), zudem wurden keine Veränderungen in den mittleren SpO₂-Werten zwischen gesunden und betroffenen Kindern gefunden (Gogou et al. 2016, Jain et al. 2012). Dies konnte durch die vorliegenden Untersuchungen nicht vollends bestätigt werden, denn hier zeigte sich eine verminderte mittlere SpO₂ (0 Monate) und eine signifikant erhöhte Dauer unter einer SpO₂ von 90 % (0 und 3 Monate). Da zwischen stattgehabten Krampfanfällen im Rahmen des intensivmedizinischen Aufenthalts und einer später manifesten Epilepsie in den gestellten Diagnosen (Tabelle 2) nicht genauer unterschieden wurde, lassen sich diese Punkte nicht genügend diskutieren. Vermutlich sind an dieser Stelle ebenso andere gestellte Diagnosen, die möglicherweise parallel zu den beobachteten Krampfanfällen vorkamen, ausschlaggebend für die ermittelten Veränderungen.

Weitere Diagnosen, die vor allem auf die SpO₂-Werte Einfluss nahmen, waren initial eine stattgehabte IVH und später das Auftreten eines Hydrozephalus, wobei nicht bekannt ist, welche Genese für den Hydrozephalus zugrunde lag. Bezugnehmend auf die IVH ist es diffizil, Ursache und Wirkung abzugrenzen, denn eine andauernde Hypoxie mit daraus resultierender Vasodilatation ist ein allgemein bekannter Risikofaktor für das Vorkommen einer IVH (Dykes et al. 1980, Hambleton und Wigglesworth 1976).

Das Atemnotsyndrom präsentierte vor allem bei der mittleren SpO₂ signifikante Unterschiede (Tabelle 8), so hatten Frühgeborene mit dieser Diagnose eine niedrigere mittlere SpO₂ (nicht dargestellt). Dagegen war die prozentuale Dauer der SpO₂ unter 90 % nur initial signifikant erhöht. Kinder mit einem Atemnotsyndrom haben also nicht nur zur Diagnosestellung eine verminderte SpO₂, sondern auch im Verlauf über den gesamten Beobachtungszeitraum. Eine Häufung bei den Apnoe-Indices konnte jedoch nicht gesehen werden.

Die BPD als eine chronische Lungenerkrankung bei Frühgeborenen zeigte, wie zuvor anzunehmen, einen großen Effekt auf die erhobenen respiratorischen Parameter. Der AHI war zum zweiten Messzeitpunkt signifikant erhöht ($p = 0,036$). Die mittlere SpO₂

präsentierte sich fortwährend signifikant niedriger und die Dauer unter einer SpO₂ von 90 % war außer im korrigierten Alter von sechs Monaten signifikant länger als bei Frühgeborenen ohne eine BPD (nicht dargestellt). Sekar und Duke (1991) beschrieben vergleichbare Unterschiede zwischen Frühgeborenen mit und ohne BPD. Beachtlich war auch in dieser Arbeit die verlängerte Dauer unter einer SpO₂ von 90 %, 85 % und 80 % im Vergleich mit den gesunden Probanden. Die Gabe von Sauerstoff verbesserte diese Werte in Sekars Arbeit signifikant (Sekar und Duke 1991). Die periodische Atmung zeigte sich bei deren Individuen, wie auch in der vorliegenden Arbeit, eher vergleichbar mit den gesunden Frühgeborenen.

6.4 EINFLUSS DER COFFEIN-THERAPIE AUF ERHOBENE PARAMETER

Wie schon durch Curzi-Dascalova et al. (2002) beschrieben, bleibt die Schlafarchitektur unbeeinflusst durch eine Coffein-Therapie. Somit unterscheiden sich die Anteile des Aktiven und Ruhigen Schlags mit oder ohne Therapie nicht signifikant (Tabelle 10).

Unter Coffein zeigten sich bezüglich der Apnoe-Indices keine signifikanten Unterschiede zwischen Kindern mit und ohne Coffeingabe in der vorliegenden Arbeit. Dies spricht für den positiven Effekt von Coffein, wie er schon in zahlreichen Studien belegt wurde (Aranda et al. 1977, Erenberg et al. 2000, Murat et al. 1981). Lediglich im Alter von sechs Monaten ergab sich eine Auffälligkeit, die durch zwei Individuen hervorgerufen wurde, die einen enorm erhöhten AHI und ZAI aufwiesen und die auch anschließend als einzige Kinder eine weitere Coffein-Therapie sowie eine Verlaufskontrolle der Polysomnographie erhielten (Abbildung 31).

Frühgeborene, welche Coffein während der polysomnographischen Aufzeichnung erhielten, zeigten vergleichbare mittlere Sauerstoffsättigungen wie bei unbehandelten Kindern. Jedoch hatten die mit Coffein behandelten Frühgeborenen eine erhöhte Dauer mit einer Sauerstoffsättigung von unter 90 %. Hunt et al. (2011) arbeitete bereits heraus, dass intermittierende Hypoxien mit einer SpO₂ unter 90 % bei Frühgeborenen generell häufiger zu finden sind. In einem korrigierten Alter von vier Wochen seien jedoch kaum noch Unterschiede zu den Reifgeborenen festzustellen. Ob nun eine erweiterte Coffein-Therapie einen positiven Effekt bei Frühgeborenen mit intermittierenden Hypoxien bewirke, untersuchten Rhein et al. (2014). Es wurden Frühgeborene, die vor einem

postmenstruellen Alter von 34 bis 37 Wochen eine Coffein-Therapie erhielten und wenigstens fünf Tage kein Coffein mehr bekamen, in eine Gruppe randomisiert. Die andere Gruppe wurde durch Frühgeborene gebildet, die kontinuierlich weiter Coffein bekamen. Hier stellte sich schließlich heraus, dass Frühgeborene mit einer fortgeführten Coffein-Therapie in einem postmenstruellen Alter von 35 und 36 Wochen deutlich weniger Reduktionen der SpO₂-Werte unter 90 %, 85 % und 80 % aufwiesen. In den nachfolgenden Wochen bis zu einem postmenstruellen Alter von 40 Wochen zeigten sich schließlich keine signifikanten Unterschiede in der Dauer der intermittierenden Hypoxien mehr.

In der vorliegenden Arbeit fiel dagegen auf, dass vor allem jene Kinder, die Coffein erhielten, eine höhere Dauer mit SpO₂-Werten unter 90 % aufwiesen. Diese Altersgruppen ab dem VET wurden leider nicht in der Studie von Rhein et al. (2014) abgebildet, jedoch zeigte sich bereits in den letzten untersuchten Wochen bei Rhein et al. (2014), dass eine Coffein-Therapie keine signifikante Verbesserung der intermittierenden Hypoxien mehr erbrachte. Aber auch bei Rhein et al. (2014) wurden Kinder mit intraventrikulären Hämorrhagien höheren Grades oder neurologischen Infektionen von der Studie ausgeschlossen. In der vorliegenden Arbeit sind es eben solche Diagnosen, neben Anämien, pulmonalen Erkrankungen, Sepsis und Krampfanfällen, die bei den Frühgeborenen eine niedrigere mittlere Sauerstoffsättigung und Apnoen hervorrufen und häufiger intermittierende Hypoxien aufzeigen (Tabellen 8 und 9).

6.5 ENTWICKLUNG ZWEIER GRUPPEN AUSGEHEND VON DER INITIALEN THERAPIEENTSCHEIDUNG

Ein interessanter Umstand war die Untersuchung zweier Gruppen abhängig von der initialen Notwendigkeit einer Coffein-Therapie bei der zuerst durchgeführten Polysomnographie zum VET. Wie würden sich die Gruppen mit bzw. ohne Coffein unabhängig von nachfolgenden Therapieentscheidungen bis zu einem korrigierten Alter von sechs Monaten parallel weiterentwickeln? Können die anfangs aufgetretenen Unterschiede auch im späteren Verlauf noch nachvollzogen werden?

Die größten Differenzen zeigten sich zu Beginn, an welchem die Entscheidung zur weiteren Diagnostik und Behandlung getroffen wurde. Der AHI zeigte sich deutlich

erhöht und auch der ZAI wies signifikant höhere Werte auf (Abbildung 35), was neben gehäuften Desaturationen eine Indikation für die Coffein-Therapie darstellt. Zum VET war die längste SBAS, verglichen mit den Kindern ohne Therapieempfehlung, noch deutlich länger (nicht dargestellt), anschließend zeigten sich hier keine gravierenden Unterschiede mehr. Die mittlere Dauer der SBAS präsentierte sich zwischen den zwei Gruppen eher vergleichbar (Tabelle 12).

Im Verlauf über die sich anschließenden polysomnographischen Aufzeichnungen stellten sich neben dem ZAI ebenso der AHI und der Desaturationsindex erhöht dar, im Vergleich zur Gruppe ohne Coffeinempfehlung (nicht dargestellt). Hier konnte eine Annäherung der ermittelten Werte verzeichnet werden. Zwar waren die Ergebnisse auch in einem korrigierten Alter von sechs Monaten noch signifikant verschieden (Tabelle 12), dabei ist jedoch aufgrund des Verlaufs und der sich fortführenden Reifung des Atemzentrums mit einer weiteren Angleichung zu rechnen. Für die Werte der SpO_2 konnte dies schon innerhalb der ersten sechs Monate beobachtet werden (Abbildung 36).

Durch diese Analyse lässt sich gut nachvollziehen, dass Kinder ohne initiale Therapieempfehlung auch in den folgenden Nachuntersuchungen mehr oder weniger unauffällige Ergebnisse präsentieren. Die ehemaligen Frühgeborenen mit Therapieempfehlung dagegen zeigen auch über einen längeren Zeitraum von sechs Monaten noch signifikant schlechtere Resultate. Die wichtige Stellung der ersten Untersuchung als eine Art Screening-Verfahren wird hier deutlich. Zudem lassen sich die daraus resultierenden Therapieempfehlungen gut rechtfertigen.

In Tabelle 11 kann gut nachvollzogen werden, dass zu der Empfehlung einer Coffein-Therapie vor allem signifikant unterschiedliche Werte des AHI, ZAI und der mittleren Sauerstoffsättigung beitrugen. Diese Differenzen zeigten sich zu allen Untersuchungszeitpunkten. Der AHI und ZAI stellten sich jeweils erhöht dar, während die mittlere Sauerstoffsättigung erniedrigt war (Abbildungen 32 und 34). Damit kommt diesen Parametern eine wesentliche Bedeutung bei der Einleitung einer Coffein-Therapie zu.

6.6 VERGLEICH DER ERGEBNISSE VERSCHIEDENER AUSWERTER

Im Vergleich der eigenen und klinischen individualisierten Auswertungen zeigte sich im Allgemeinen eine gute Übereinstimmung der Ergebnisse. Vor allem im Bereich der Schlafstadienbestimmung fielen nur geringe Unterschiede auf (Tabellen 13 bis 15).

Bei den respiratorischen Ereignissen verhielt es sich etwas anders. Während der AHI und ZAI bei der eigenen Auswertung eher geringer ausfiel, wurden für den OAI, GAI und Hypopnoe-Index (HI) höhere Werte als bei der klinischen Auswertung ermittelt. Wie oben beschrieben, wurde das Manual durch die AASM zum Scoren von respiratorischen Ereignissen (Berry et al. 2012) in 2012 veröffentlicht. An dieses Manual wurde sich strikt in der eigenen Auswertung gehalten. Die klinischen Auswertungen der Ärzte aus den Jahren 2010 bis 2012 wurden dennoch mit in die Auswertungen einbezogen. So kann es zu Abweichungen bezüglich der respiratorischen Ereignisse kommen.

Auch die mittlere Länge der SBAS und die längste SBAS zeigen Differenzen auf. Grund hierfür scheint die voreingestellte Dauer einer Apnoe von mindestens fünf Sekunden bei den klinischen Auswertungen zu sein. So werden die kürzeren Apnoen, die bei einer hohen Atemfrequenz vor allem am Anfang des Beobachtungszeitraums gesehen werden konnten, nicht mitberücksichtigt. Daher kam es bei der eigenen Auswertung zu einer geringeren mittleren Länge der SBAS.

Die automatisierte Auswertung als solche bietet jedoch noch viel weitreichendere Unterschiede zur individualisierten Auswertung. Betrachtet man den prozentualen Anteil der Schlafstadien fällt auf, dass automatisiert stets höhere Anteile des AS und damit niedrigere Anteile des QS gemessen wurden. Insgesamt zeigt sich aber wie auch bei der individualisierten Auswertung eine gleichartige Entwicklung der Schlafstadien (Tabellen 13 bis 15).

Bei den respiratorischen Ereignissen kam es in allen drei Untersuchungszeiträumen zu einer viel höheren Anzahl an sämtlichen Apnoen, was schließlich in hohen Indices mündete (Abbildungen 39 bis 42). Im ersten, zweiten und dritten Zeitraum konnte der AHI durch eine individualisierte Auswertung um 82,2 %, 87,6 % und um 84,7 % reduziert werden.

Bei den OAI, GAI und HI waren die Unterschiede noch umfangreicher (Abbildung 40). Bei einigen wenigen Untersuchungen wurden statt den eigentlichen zentralen Apnoen fast ausschließlich obstruktive Apnoen gemessen. Ohne nachfolgende individualisierte Auswertung müsste man hier mit gravierenden diagnostischen Konsequenzen bezüglich

einer Ursache für die Obstruktion rechnen, die vermutlich ergebnislos bleiben würden. Insgesamt konnte jedoch auch bei den respiratorischen Ereignissen ein kontinuierlicher Abfall beobachtet werden (Abbildungen 39 bis 42).

Dieser Vergleich zwischen diesen Auswertern macht den wesentlichen Unterschied deutlich und bekräftigt die unbedingte Notwendigkeit einer individualisierten Auswertung.

Laut eigener individualisierter Auswertung sollten zum ersten Zeitpunkt bei 90,7 % der Kinder eine Kontrolle des Befundes erfolgen, im korrigierten Alter von drei und sechs Monaten waren es noch 44,4 % bzw. 13,0 %.

In einer weiteren statistischen Analyse konnte mittels des Mann-Whitney-U-Tests festgestellt werden, dass sich die Befunde ohne bzw. mit Kontrollempfehlung infolge der eigenen Auswertung deutlich in den respiratorischen Parametern unterscheiden (Tabelle 17).

Tabelle 17: Unterschiede der erhobenen Parameter anhand der Signifikanzen in Abhängigkeit von einer Empfehlung zur Kontrolluntersuchung

	0 Monate	3 Monate	6 Monate
n (Empfehlung einer Kontrolle)	98	48	14
Apnoe-Hypopnoe-Index (n/h)	< 0,001	< 0,001	0,017
Zentrale-Apnoe-Index (n/h)	< 0,001	< 0,001	0,034
Obstruktive-Apnoe-Index (n/h)	0,093	0,250	0,625
Mittlere Dauer der SBAS (s)	0,013	0,828	0,059
Längste SBAS (s)	0,002	0,002	0,052
Periodische Atmung (%)	0,001	0,021	0,058
mittlere Sauerstoffsättigung (%)	0,078	0,001	< 0,001
Dauer < 90 % Sauerstoffsättigung (%)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Desaturationsindex (n/h)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
SBAS und Desaturationen (n/h)	< 0,001	< 0,001	0,014
minimale Sauerstoffsättigung bei SBAS (%)	< 0,001	< 0,001	< 0,001

SBAS: schlafbezogene Atemstörung

Zu allen Messzeitpunkten zeigten Kinder mit einem kontrollbedürftigen Befund höhere Werte für den AHI, ZAI sowie die Dauer mit einer SpO₂ unter 90 %. Der DI und die Anzahl an SBAS, die mit einer Desaturation einhergingen, präsentierten sich ebenfalls signifikant erhöht und die minimale SpO₂ während einer SBAS war deutlich erniedrigt (im Einzelnen nicht dargestellt). Der mittlere SpO₂-Wert war lediglich ab dem zweiten

Untersuchungszeitpunkt signifikant vermindert. In der mittleren und längsten Dauer der SBAS sowie im Schlafanteil mit periodischer Atmung zeigten sich vor allem initial signifikante Unterschiede. Im Verlauf konnten diese nur noch mit grenzwertiger Signifikanz nachgewiesen werden. Dies spricht insgesamt betrachtet dafür, dass vor allem der AHI, ZAI, die Dauer der SpO₂ unter 90 % und die minimale SpO₂ während der SBAS eine wesentliche Rolle in der Entscheidungsfindung, ob eine Kontrolluntersuchung notwendig ist, spielen.

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass durch die klinisch tätigen Ärzte alle eingeschlossen Kinder polysomnographische Verlaufskontrollen erhielten und sich daher diese Studienpopulation ergab. Die Indikation zur Kontrolle sollte jedoch streng gestellt werden. So sind Nachprüfungen der ersten, meist auffälligen, Untersuchungen durchaus sinnvoll. Eine weitere Verlaufskontrolle war nach der Untersuchung im korrigierten Alter von drei Monaten laut eigener Auswertung dagegen nur noch in ca. 44 % empfehlenswert.

6.7 THERAPIEEMPFEHLUNG VON COFFEIN IN ABHÄNGIGKEIT VOM AUSWERTER

Angesichts der oben genannten Zahlen bezüglich der Unterschiede des AHI wird schnell deutlich, dass eine sorgfältige individualisierte Auswertung nach gegebenen Kriterien (Berry et al. 2012) eine notwendige Maßnahme zur individuellen und korrekten Einschätzung einer jeden Untersuchung darstellt. Denn hieraus ergeben sich wesentliche Konsequenzen in der weiteren Diagnostik und vor allem Therapie. Zu nennen ist insbesondere die Coffein-Therapie, die bei den Apnoen der Frühgeborenen einen wesentlichen Stellenwert einnimmt (Aranda et al. 1977, Erenberg et al. 2000).

Eine Übereinstimmung der Therapieempfehlungen trat zum ersten, zweiten und dritten Untersuchungszeitpunkt in nur 48 %, 28 % und 52 % auf. Die außerordentliche Differenz in den Empfehlungen eine Coffein-Therapie zu initiieren, lässt sich mithilfe der Abbildung 43 sehr gut nachvollziehen.

Mittels der Kreuztabellen konnten ergänzend Sensitivität und Spezifität berechnet werden, die Ergebnisse sind in Tabelle 18 dargestellt. Über die gesamte Zeit präsentierte sich eine Sensitivität von 100 %, dagegen lag die Spezifität initial bei nur 0 % und in einem korrigierten Alter von sechs Monaten bei etwa 51 %. Hieraus lässt sich entnehmen,

dass vor allem zum VET, aber auch in der sich anschließenden Zeit, eine individualisierte Evaluation unbedingt notwendig ist.

Tabelle 18: Sensitivität und Spezifität der automatisierten Auswertung zu allen drei Messzeitpunkten

	0 Monate	3 Monate	6 Monate
Sensitivität	100,0 %	100,0 %	100,0 %
Spezifität	0,0 %	20,4 %	50,9 %

Um die Konsequenzen einer fehlenden individualisierten Re-Evaluation weiter darzulegen, erfolgt nachstehend eine hypothetische ökonomische Betrachtung dieser Problematik.

Die durchschnittlichen Kosten für eine Ampulle Coffeincitrat à 2 ml (25 mg/ml) liegen bei 1,20 €, die Erhaltungsdosis beträgt 5-10 mg/kg Körpergewicht täglich. Da Coffein gewichtsadaptiert gegeben werden sollte, erfolgt also im Verlauf der Therapie eine Anpassung an das sich entwickelnde Gewicht. Damit verbunden sind regelmäßige Arztbesuche (25,14 € pro Quartal), nicht zu vergessen der zeitliche Faktor.

Daher ist, auch bei steigendem Gewicht, mit zwei täglichen Gaben und somit zwei zu verwendenden Ampullen mit einem Kostenpunkt von 2,40 € täglich, 72 € für einen Monat und damit 216 € für ein Intervall von drei Monaten bis zur nächsten Verlaufskontrolle zu rechnen. Diese stellt inklusive stationärem Aufenthalt wiederum einen finanziellen Aufwand von 915,83 € dar.

Tabelle 19: Kostenaufstellung für eine dreimonatige Coffein-Therapie sowie eine Polysomnographie

Kostenaufstellung:

2 Arztbesuche in einem Quartal	25,14 €
3 Monate Coffein-Therapie (je 2 Ampullen an 90 Tagen)	216,00 €
Polysomnographie und stationärer Aufenthalt	915,83 €
Gesamtsumme eines Intervalls (für 1 Kind)	1.156,97 €

Zum ersten Untersuchungszeitpunkt konnten mithilfe der individualisierten Re-Evaluation Kosten in Höhe von insgesamt 64.790,32 € für 56 Kinder gespart werden, welche durch die alleinige automatisierte Auswertung entstanden wären. Zum zweiten

und dritten Zeitpunkt kamen Einsparungen in Höhe von 90.243,66 € (78 Kinder) und 60.162,44 € (52 Kinder) hinzu. Insgesamt handelt es sich um eine Summe von 215.196,42 €, die aufgrund der individualisierten Auswertung eingespart wurden. Hierdurch wird die Relevanz einer individualisierten Beurteilung sogar aus ökonomischer Sicht deutlich hervorgehoben.

6.8 LIMITATIONEN

Einschränkend zur Qualität der Auswertung der Schlafstadien ist an dieser Stelle das Fehlen der Videoaufnahmen zu nennen, hierdurch könnte eine genauere Klassifikation erfolgen. Aufgrund der retrospektiven Durchführung der Auswertungen und der Größe der mit den Videos verbundenen Daten, werden diese nur begrenzt gespeichert und waren schließlich zum Zeitpunkt der späteren Re-Evaluation nicht mehr verfügbar.

Da die Dokumentation auf den Anmeldungen zur Polysomnographie lückenhaft war, konnten für die einzelnen Messzeitpunkte leider keine repräsentativen Angaben zu Körpergröße und Körpergewicht gemacht werden.

Hinzu kommt, dass in dem Zeitraum, in dem die zahlreichen Aufzeichnungen gemacht wurden (2010 bis 2014), die AASM ihr Manual zum Scoring von respiratorischen Ereignissen bei Kindern 2012 veröffentlichte (Berry et al. 2012). Somit wurde ein Großteil der klinischen Auswertung nach anderen Kriterien ausgewertet als es nun in der eigenen Auswertung von statten ging. Die Vergleichbarkeit ist daher nicht vollends gegeben.

Einschränkend muss zudem genannt werden, dass zwar die Diagnosen der Kinder erfasst wurden, jedoch beispielsweise bei den intraventrikulären Hämorrhagien keine genaue Aufgliederung in Grade oder die Schwere der Anämie anhand des Hämatokrit-Wertes erfasst wurde. Diesen speziellen Fragestellungen konnte die vorliegende Arbeit nicht ausreichend gerecht werden.

7 SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die vielfach vorbeschriebenen Entwicklungen von Schlafstadien und schlafbezogenen Atemstörungen konnten auch bei den hier untersuchten Frühgeborenen beobachtet werden, wenn auch in etwas abgewandelter Form. Vor allem initial fielen erhöhte Werte der Apnoe-Hypopnoe- und Zentrale-Apnoe-Indices, aber auch erhöhte Obstruktive- und Gemischte-Apnoe-Indices auf. Im weiteren Verlauf zeigten diese Parameter eine fallende Tendenz und waren schließlich mit den Werten gesunder Reifgeborener vergleichbar. Die periodische Atmung zeigte zwar einen ähnlich verlaufenden Abfall über die Zeit, jedoch war auch in einem korrigierten Alter von sechs Monaten noch ein erhöhter Anteil mit periodischer Atmung zu verzeichnen.

Dass diese Population höhere Apnoe-Indices aufweist, ist allgemein bekannt und konnte durch die vorliegende Arbeit somit bestätigt werden. Ebenso konnte der positiven Wirkung des Coffeins, bezogen auf die Reduktion der schlafbezogenen Atemstörungen, zugestimmt werden. Einen Einfluss auf die Schlafstadien durch das verabreichte Coffein zeigte sich, wie auch in der Literatur vorbeschrieben, jedoch nicht.

Im Vergleich unter den verschiedenen Auswertern fiel eine gute bis sehr gute Übereinstimmung zwischen der eigenen und der klinischen Auswertung auf. Deutliche Unterschiede bestanden vor allem zur automatisierten Auswertung, sodass es ohne Evaluation dieser Ergebnisse zu einer Überdiagnostik als auch -therapie der Kinder kommen würde. Dies hätte weitreichende Folgen für die betroffenen Patienten als auch im weitesten Sinne für das Gesundheitssystem, welches mit unnötigen Kosten belastet werden würde.

Als wichtigste Parameter, die bei der Entscheidungsfindung zur Kontrolle als auch Therapieempfehlung signifikant unterschiedlich waren, zählen abermals der Apnoe-Hypopnoe- und Zentrale-Apnoe-Index, welche sich jeweils erhöht darstellten. Des Weiteren fielen niedrigere mittlere Sauerstoffsättigungen und eine erhöhte prozentuale Dauer unter einer Sauerstoffsättigung von 90 % auf. Die Anzahl der Entsättigungen sowie der respiratorischen Ereignisse mit einer Entsättigung war ebenfalls erhöht. Ausgehend von der initialen Therapieempfehlung konnte beobachtet werden, dass die zunächst auffälligen Parameter sich zwar im Verlauf an die der unauffällig untersuchten Kinder annäherten, jedoch auch in einem Alter von sechs Monaten die Unterschiede noch deutlich nachzuvollziehen waren. Somit kommt der ersten Untersuchung ein besonderer Stellenwert in der Diagnostik Frühgeborener mit primärer Apnoe zu. In diesem

Zusammenhang ist auch der sinnvolle Einsatz von Kontrolluntersuchungen zu nennen. Hier sollte bei guten polysomnographischen Ergebnissen von einer unnötigen Diagnostik zur Verlaufskontrolle abgesehen werden, da von einer weiteren positiven Entwicklung der respiratorischen Parameter ausgegangen werden kann. Im Wesentlichen betrifft dies die Kontrolluntersuchung im korrigierten Alter von sechs Monaten.

Für die Zukunft wäre es hilfreich, Referenzwerte der Schlafstadien als auch der respiratorischen Ereignisse Frühgeborener zu etablieren. Die ersten sechs Monate zeigen die größten Veränderungen in den schlafbezogenen Atemstörungen als auch in der Entwicklung der Schlafstadienanteile. Eine prospektive longitudinale Studie mit zwei Kohorten, Früh- sowie Reifgeborene und die Entwicklung von Referenzwerten vor allem der ersten sechs Monate, würde den klinischen Alltag in der pädiatrischen Schlafmedizin vereinfachen. Zudem könnte man individuellere Auswertungen schaffen und auch eine mögliche Therapieentscheidung mithilfe von etwaigen Schwellenwerten und im Kontext mit dem klinischen Erscheinungsbild erleichtern. In einer prospektiven Studie könnten mittels digitaler Aufnahmen der polysomnographischen Untersuchungen präzisere Messwerte für die Schlafstadien resultieren.

Ein enormer Fortschritt wäre es zudem, wenn die hier verwendete Software von Heinen + Löwenstein GmbH die Kriterien der AASM genauer berücksichtigen und die minimal notwendige Dauer von zwei Atemzügen, die zum Feststellen von Apnoen notwendig ist, eigenständig berechnen könnte. Ein ständiges Korrigieren der Voreinstellungen, welches sich im klinischen Alltag als eher aufwändig gestaltet, könnte so vermieden werden. Genauere und vor allem individuellere Messwerte und Ergebnisse würden sich hieraus ergeben.

8 LITERATURVERZEICHNIS

- Albani M, Bentele KH, Budde C, Schulte FJ. 1985. Infant sleep apnea profile: preterm vs. term infants. *Eur J Pediatr*, 143 (4):261-268.
- Anders T, Emde R, A. P. 1971. A manual of standardized terminology, techniques, and criteria for scoring of states of sleep and wakefulness in newborn infants Los Angeles California:
- Aranda JV, Gorman W, Bergsteinsson H, Gunn T. 1977. Efficacy of caffeine in treatment of apnea in the low-birth-weight infant. *J Pediatr*, 90 (3):467-472.
- Aranda JV, Turmen T, Davis J, Trippenbach T, Grondin D, Zinman R, Watters G. 1983. Effect of caffeine on control of breathing in infantile apnea. *J Pediatr*, 103 (6):975-978.
- Atik A, Harding R, De Matteo R, Kondos-Devic D, Cheong J, Doyle LW, Tolcos M. 2017. Caffeine for apnea of prematurity: Effects on the developing brain. *Neurotoxicology*, 58:94-102.
- Barrington KJ, Finer NN, Wilkinson MH. 1987. Progressive shortening of the periodic breathing cycle duration in normal infants. *Pediatr Res*, 21 (3):247-251.
- Bauer J, Maier K, Linderkamp O, Hentschel R. 2001. Effect of caffeine on oxygen consumption and metabolic rate in very low birth weight infants with idiopathic apnea. *Pediatrics*, 107 (4):660-663.
- Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Davidson Ward SL, Tangredi MM, American Academy of Sleep M. 2012. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*, 8 (5):597-619.
- Brockmann PE, Poets A, Poets CF. 2013. Reference values for respiratory events in overnight polygraphy from infants aged 1 and 3 months. *Sleep Med*, 14 (12):1323-1327.
- Carlo WA, Finer NN, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, Yoder BA, Faix RG, Das A, Poole WK, Schibler K, Newman NS, Ambalavanan N, Frantz ID, 3rd, Piazza AJ, Sanchez PJ, Morris BH, Laroia N, Phelps DL, Poindexter BB, Cotten CM, Van Meurs KP, Duara S, Narendran V, Sood BG, O'Shea TM, Bell EF, Ehrenkranz RA, Watterberg KL, Higgins RD. 2010. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med*, 362 (21):1959-1969.

- Coons S, Guilleminault C. 1982. Development of sleep-wake patterns and non-rapid eye movement sleep stages during the first six months of life in normal infants. *Pediatrics*, 69 (6):793-798.
- Curzi-Dascalova L, Aujard Y, Gaultier C, Rajguru M. 2002. Sleep organization is unaffected by caffeine in premature infants. *J Pediatr*, 140 (6):766-771.
- Darnall RA. 2010. The role of CO(2) and central chemoreception in the control of breathing in the fetus and the neonate. *Respir Physiol Neurobiol*, 173 (3):201-212.
- Dykes FD, Lazzara A, Ahmann P, Blumenstein B, Schwartz J, Brann AW. 1980. Intraventricular hemorrhage: a prospective evaluation of etiopathogenesis. *Pediatrics*, 66 (1):42-49.
- Edwards BA, Sands SA, Berger PJ. 2013. Postnatal maturation of breathing stability and loop gain: the role of carotid chemoreceptor development. *Respir Physiol Neurobiol*, 185 (1):144-155.
- Eichenwald EC, Aina A, Stark AR. 1997. Apnea frequently persists beyond term gestation in infants delivered at 24 to 28 weeks. *Pediatrics*, 100 (3 Pt 1):354-359.
- Ellingson RJ, Peters JF. 1980a. Development of EEG and daytime sleep patterns in low risk premature infants during the first year of life: longitudinal observations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 50 (1-2):165-171.
- Ellingson RJ, Peters JF. 1980b. Development of EEG and daytime sleep patterns in normal full-term infant during the first 3 months of life: longitudinal observations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 49 (1-2):112-124.
- Erenberg A, Leff RD, Haack DG, Mosdell KW, Hicks GM, Wynne BA. 2000. Caffeine citrate for the treatment of apnea of prematurity: a double-blind, placebo-controlled study. *Pharmacotherapy*, 20 (6):644-652.
- Ergenekon E, Dalgic N, Aksoy E, Koc E, Atalay Y. 2001. Caffeine intoxication in a premature neonate. *Paediatr Anaesth*, 11 (6):737-739.
- Erler T. 2001. Longitudinalstudie zur Erstellung polysomnographischer Referenzwerte für Kinder im ersten Lebensjahr unter besonderer Berücksichtigung von Grundlagen, Methodik und Anwendungsmöglichkeiten der Polysomnographie (PSG) im Säuglingsalter [Habilitation]. Berlin: Humboldt-Universität.
- Fagioli I, Salzarulo P. 1982. Sleep states development in the first year of life assessed through 24-h recordings. *Early Hum Dev*, 6 (2):215-228.
- Fleming S, Thompson M, Stevens R, Heneghan C, Pluddemann A, Maconochie I, Tarassenko L, Mant D. 2011. Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from

- birth to 18 years of age: a systematic review of observational studies. *Lancet*, 377 (9770):1011-1018.
- Gogou M, Haidopoulou K, Eboriadou M, Pavlidou E, Hatzistylianou M, Pavlou E. 2016. Sleep respiratory parameters in children with idiopathic epilepsy: A cross-sectional study. *Epilepsy Res*, 126:10-15.
- Hambleton G, Wigglesworth JS. 1976. Origin of intraventricular haemorrhage in the preterm infant. *Arch Dis Child*, 51 (9):651-659.
- Harper RM, Hoppenbrouwers T, Sterman MB, McGinty DJ, Hodgman J. 1976. Polygraphic studies of normal infants during the first six months of life. I. Heart rate and variability as a function of state. *Pediatr Res*, 10 (11):945-948.
- Harper RM, Leake B, Hoppenbrouwers T, Sterman MB, McGinty DJ, Hodgman J. 1978. Polygraphic studies of normal infants and infants at risk for the sudden infant death syndrome: heart rate and variability as a function of state. *Pediatr Res*, 12 (7):778-785.
- Heimann K, Heussen N, Vaessen P, Wallmeier C, Orlikowsky T, Wenzl TG. 2013. Basic values for heart and respiratory rates during different sleep stages in healthy infants. *Biomed Tech (Berl)*, 58 (1):27-34.
- Henderson-Smart DJ. 1981. The effect of gestational age on the incidence and duration of recurrent apnoea in newborn babies. *Aust Paediatr J*, 17 (4):273-276.
- Henderson-Smart DJ, Steer PA. 2010. Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, (1):CD000273.
- Holditch-Davis D, Edwards LJ. 1998. Modeling development of sleep-wake behaviors. II. Results of two cohorts of preterms. *Physiol Behav*, 63 (3):319-328.
- Hoppenbrouwers T, Harper RM, Hodgman JE, Sterman MB, McGinty DJ. 1978. Polygraphic studies on normal infants during the first six months of life. II. Respiratory rate and variability as a function of state. *Pediatr Res*, 12 (2):120-125.
- Hoppenbrouwers T, Hodgman JE, Arakawa K, Durand M, Cabal LA. 1992. Polygraphy after discharge in preterm infants with and without apnea in the nursery. *Neuropediatrics*, 23 (2):75-81.
- Hunt CE, Corwin MJ, Weese-Mayer DE, Ward SL, Ramanathan R, Lister G, Tinsley LR, Heeren T, Rybin D, Collaborative Home Infant Monitoring Evaluation Study G. 2011. Longitudinal assessment of hemoglobin oxygen saturation in preterm and term infants in the first six months of life. *J Pediatr*, 159 (3):377-383 e371.

- Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF. 2007. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine.
- Jain SV, Simakajornboon S, Shapiro SM, Morton LD, Leszczyszyn DJ, Simakajornboon N. 2012. Obstructive sleep apnea in children with epilepsy: prospective pilot trial. *Acta Neurol Scand*, 125 (1):e3-6.
- Jenni OG, von Siebenthal K, Wolf M, Keel M, Duc G, Bucher HU. 1997. Effect of nursing in the head elevated tilt position (15 degrees) on the incidence of bradycardic and hypoxemic episodes in preterm infants. *Pediatrics*, 100 (4):622-625.
- Joosten K, de Goederen R, Pijpers A, Allegaert K. 2017. Sleep related breathing disorders and indications for polysomnography in preterm infants. *Early Hum Dev*, 113:114-119.
- Joshi A, Gerhardt T, Shandloff P, Bancalari E. 1987. Blood transfusion effect on the respiratory pattern of preterm infants. *Pediatrics*, 80 (1):79-84.
- Julien CA, Joseph V, Bairam A. 2010. Caffeine reduces apnea frequency and enhances ventilatory long-term facilitation in rat pups raised in chronic intermittent hypoxia. *Pediatr Res*, 68 (2):105-111.
- Kato I, Franco P, Groswasser J, Kelmanson I, Togari H, Kahn A. 2000. Frequency of obstructive and mixed sleep apneas in 1,023 infants. *Sleep*, 23 (4):487-492.
- Keene DJ, Wimmer JE, Jr., Mathew OP. 2000. Does supine positioning increase apnea, bradycardia, and desaturation in preterm infants? *J Perinatol*, 20 (1):17-20.
- Kurz H. 1999. Influence of nasopharyngeal CPAP on breathing pattern and incidence of apnoeas in preterm infants. *Biol Neonate*, 76 (3):129-133.
- Litscher G, Pfuerscheller G, Bes F, Poiseau E. 1993. Respiration and heart rate variation in normal infants during quiet sleep in the first year of life. *Klin Padiatr*, 205 (3):170-175.
- MacFarlane PM, Ribeiro AP, Martin RJ. 2013. Carotid chemoreceptor development and neonatal apnea. *Respir Physiol Neurobiol*, 185 (1):170-176.
- Marcus CL, Meltzer LJ, Roberts RS, Traylor J, Dix J, D'Ilario J, Asztalos E, Opie G, Doyle LW, Biggs SN, Nixon GM, Narang I, Bhattacharjee R, Davey M, Horne RS, Cheshire M, Gibbons J, Costantini L, Bradford R, Schmidt B, Caffeine for Apnea of Prematurity-Sleep S. 2014. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity on sleep at school age. *Am J Respir Crit Care Med*, 190 (7):791-799.
- Mathew OP. 2011. Apnea of prematurity: pathogenesis and management strategies. *J Perinatol*, 31 (5):302-310.

- McEvoy C, Durand M, Hewlett V. 1993. Episodes of spontaneous desaturations in infants with chronic lung disease at two different levels of oxygenation. *Pediatr Pulmonol*, 15 (3):140-144.
- Miller MJ, Carlo WA, Martin RJ. 1985. Continuous positive airway pressure selectively reduces obstructive apnea in preterm infants. *J Pediatr*, 106 (1):91-94.
- Mirmiran M, Maas YG, Ariagno RL. 2003. Development of fetal and neonatal sleep and circadian rhythms. *Sleep Med Rev*, 7 (4):321-334.
- Murat I, Moriette G, Blin MC, Couchard M, Flouvat B, De Gamarra E, Relier JP, Dreyfus-Brisac C. 1981. The efficacy of caffeine in the treatment of recurrent idiopathic apnea in premature infants. *J Pediatr*, 99 (6):984-989.
- Natarajan G, Botica ML, Thomas R, Aranda JV. 2007. Therapeutic drug monitoring for caffeine in preterm neonates: an unnecessary exercise? *Pediatrics*, 119 (5):936-940.
- Ng DK, Chan CH. 2013. A review of normal values of infant sleep polysomnography. *Pediatr Neonatol*, 54 (2):82-87.
- Niewerth HJ, Wiater A. 2000. Polysomnographic Studies for Infants and Children - Laboratory Instructions. *Somnologie*, 4:43 - 52.
- Parikka V, Beck J, Zhai Q, Leppasalo J, Lehtonen L, Soukka H. 2015. The effect of caffeine citrate on neural breathing pattern in preterm infants. *Early Hum Dev*, 91 (10):565-568.
- Poets CF, Pauls U, Bohnhorst B. 1997. Effect of blood transfusion on apnoea, bradycardia and hypoxaemia in preterm infants. *Eur J Pediatr*, 156 (4):311-316.
- Rhein LM, Dobson NR, Darnall RA, Corwin MJ, Heeren TC, Poets CF, McEntire BL, Hunt CE, Caffeine Pilot Study G. 2014. Effects of caffeine on intermittent hypoxia in infants born prematurely: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*, 168 (3):250-257.
- Sasidharan P, Heimler R. 1992. Transfusion-induced changes in the breathing pattern of healthy preterm anemic infants. *Pediatr Pulmonol*, 12 (3):170-173.
- Schlüter B, Buschatz D, Trowitzsch E. 2001. Polysomnographic Reference Curves for the First and Second Year of Life. *Somnologie*, 5:3 - 16.
- Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, Solimano A, Tin W, Caffeine for Apnea of Prematurity Trial G. 2006. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*, 354 (20):2112-2121.
- Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, Solimano A, Tin W, Caffeine for Apnea of Prematurity Trial G. 2007. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*, 357 (19):1893-1902.

- Schoen K, Yu T, Stockmann C, Spigarelli MG, Sherwin CM. 2014. Use of methylxanthine therapies for the treatment and prevention of apnea of prematurity. *Paediatr Drugs*, 16 (2):169-177.
- Scholle S, Feldmann-Ulrich E. 2007. Atlas der Schlafstadien und des Wachseins im Entwicklungsgang vom Säugling zum Jugendlichen
- Scholle S, Wiater A, Scholle HC. 2011a. Normative values of polysomnographic parameters in childhood and adolescence: cardiorespiratory parameters. *Sleep Med*, 12 (10):988-996.
- Scholle S, Poley M, Glaser S, Zwacka G. 1998. Periodic Breathing in the First Year of Life and Sleep States. *Somnologie*, 2:14 - 20.
- Scholle S, Beyer U, Bernhard M, Eichholz S, Erler T, Graness P, Goldmann-Schnalke B, Heisch K, Kirchhoff F, Klementz K, Koch G, Kramer A, Schmidtlein C, Schneider B, Walther B, Wiater A, Scholle HC. 2011b. Normative values of polysomnographic parameters in childhood and adolescence: quantitative sleep parameters. *Sleep Med*, 12 (6):542-549.
- Sekar KC, Duke JC. 1991. Sleep apnea and hypoxemia in recently weaned premature infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*, 10 (2):112-116.
- Simakajornboon N, Beckerman RC, Mack C, Sharon D, Gozal D. 2002. Effect of supplemental oxygen on sleep architecture and cardiorespiratory events in preterm infants. *Pediatrics*, 110 (5):884-888.
- Westkamp E, Soditt V, Adrian S, Bohnhorst B, Groneck P, Poets CF. 2002. Blood transfusion in anemic infants with apnea of prematurity. *Biol Neonate*, 82 (4):228-232.
- Wiater A, Niewerth HJ. 2000. Polysomnographic Standards for Infants and Children. *Somnologie*, 4:39-42.
- Wilkinson MH, Skuza EM, Rennie GC, Sands SA, Yiallourou SR, Horne RS, Berger PJ. 2007. Postnatal development of periodic breathing cycle duration in term and preterm infants. *Pediatr Res*, 62 (3):331-336.

9 ANHANG

9.1 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Patientencharakteristika.....	11
Tabelle 2: Gestellte Diagnosen und deren Häufigkeiten (Mehrfachnennungen möglich).....	12
Tabelle 3: Unterscheidungsmerkmale der Schlafstadien nach Anders et al. (1971)	15
Tabelle 4: Ergebnisse kardiorespiratorischer Parameter über drei Messzeitpunkte.....	25
Tabelle 5: Einfluss der festgestellten Diagnosen auf den Apnoe-Hypopnoe-Index anhand der jeweiligen Signifikanzen.....	30
Tabelle 6: Einfluss der festgestellten Diagnosen auf den Zentrale-Apnoe-Index anhand der jeweiligen Signifikanzen.....	31
Tabelle 7: Einfluss der festgestellten Diagnosen auf die periodische Atmung anhand der jeweiligen Signifikanzen	32
Tabelle 8: Einfluss der festgestellten Diagnosen auf die mittlere Sauerstoffsättigung anhand der jeweiligen Signifikanzen.....	33
Tabelle 9: Einfluss der festgestellten Diagnosen auf die prozentuale Dauer unter einer Sauerstoffsättigung von 90 % anhand der jeweiligen Signifikanzen.....	34
Tabelle 10: Unterschiede der Parameter in Abhängigkeit einer vorhandenen Coffeingabe, dargestellt als Signifikanzen	35
Tabelle 11: Unterschiede der erhobenen Parameter anhand der Signifikanzen in Abhängigkeit von einer Therapieempfehlung mit Coffein	36
Tabelle 12: Vergleich zweier Gruppen anhand der initialen Therapieentscheidung über sechs Monate und deren Signifikanz	39
Tabelle 13: Ermittelte Ergebnisse unterschiedlicher Auswerter in einem Alter von 0 Monaten.....	43
Tabelle 14: Ermittelte Ergebnisse unterschiedlicher Auswerter in einem Alter von 3 Monaten.....	44
Tabelle 15: Ermittelte Ergebnisse unterschiedlicher Auswerter in einem Alter von 6 Monaten.....	45
Tabelle 16: Kreuztabelle zum Vergleich der Ergebnisse der automatisierten und eigenen Auswertung zum zweiten Untersuchungszeitpunkt	48
Tabelle 17: Unterschiede der erhobenen Parameter anhand der Signifikanzen in Abhängigkeit von einer Empfehlung zur Kontrolluntersuchung	60
Tabelle 18: Sensitivität und Spezifität der automatisierten Auswertung zu allen drei Messzeitpunkten.....	62
Tabelle 19: Kostenaufstellung für eine dreimonatige Coffein-Therapie sowie eine Polysomnographie.....	62

9.2 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1	Diagnostik und Therapieplan im pädiatrischen Schlaflabor des Uniklinikums Jena.....	7
Abbildung 2	Darstellung der Kumulation polysomnographischer Aufzeichnungen bei Frühgeborenen des Uniklinikums Jena	10
Abbildung 3	Verfahren zur Bestimmung des endgültigen Patientenkollektivs	11
Abbildung 4	Anlegen des EEG	13
Abbildung 5	Befestigung von EOG (beidseits) und EMG	13
Abbildung 6	Fixieren des Luftspads zur Messung der Atemexkursionen	14
Abbildung 7	Anbringen der nasalen Staudrucksonde	14
Abbildung 8	Anlegen zweier EKG-Elektroden	14
Abbildung 9	Anbringen einer Elektrode zur Messung des transkutanen pCO ₂ -Wertes zwischen EEG- und EOG-Elektroden	15
Abbildung 10	Exemplarischer Ausschnitt einer polysomnographischen Aufzeichnung im AS.....	16
Abbildung 11	Exemplarischer Ausschnitt einer polysomnographischen Aufzeichnung im QS	16
Abbildung 12	Bild einer zentralen Apnoe	17
Abbildung 13	Bild einer obstruktiven Apnoe.....	18
Abbildung 14	Bild einer gemischten Apnoe	18
Abbildung 15	Bild einer Hypopnoe	19
Abbildung 16	Bild einer periodischen Atmung	19
Abbildung 17	Darstellung des Verlaufs der totalen Schlafzeit über sechs Monate.....	22
Abbildung 18	Entwicklung des Aktiven Schlafs über sechs Monate	23
Abbildung 19	Entwicklung des Ruhigen Schlafs über sechs Monate	23
Abbildung 20	Darstellung der Anteile von AS und QS an der TST in %.....	24
Abbildung 21	Entwicklung der Atemfrequenz im Ruhigen Schlaf über sechs Monate.....	24
Abbildung 22	Entwicklung der Dauer zweier Atemzüge über sechs Monate.....	26
Abbildung 23	Entwicklung des Apnoe-Hypopnoe-Index über sechs Monate.....	26
Abbildung 24	Entwicklung des Zentrale-Apnoe-Index über sechs Monate.....	27
Abbildung 25	Darstellung aller Apnoe-Indices im Verlauf über sechs Monaten.....	27
Abbildung 26	Mittlere Dauer der schlafbezogenen Atemstörungen im Verlauf über sechs Monaten.....	28
Abbildung 27	Darstellung der Dauer der längsten SBAS über sechs Monate.....	28

Abbildung 28	Entwicklung der periodischen Atmung über einen Beobachtungszeitraum von sechs Monaten	29
Abbildung 29	Vergleich der mittleren Sauerstoffsättigung während der gesamten Untersuchung mit der minimalen Sauerstoffsättigung während der schlafbezogenen Atemstörungen.....	29
Abbildung 30	Darstellung der mittleren Herzfrequenz über sechs Monate.....	30
Abbildung 31	Unterschiede des Apnoe-Hypopnoe-Index in Abhängigkeit von einer Coffeingabe.....	35
Abbildung 32	Unterschiede im Zentrale-Apnoe-Index in Abhängigkeit von einer sich anschließenden Coffein-Therapie	37
Abbildung 33	Unterschiede in der Dauer der längsten SBAS in Abhängigkeit von einer sich anschließenden Coffein-Therapie	37
Abbildung 34	Unterschiede der mittleren Sauerstoffsättigung in Abhängigkeit von einer sich anschließenden Coffein-Therapie	38
Abbildung 35	Vergleich des Zentrale-Apnoe-Index in Abhängigkeit von einer initialen Therapieempfehlung mit Coffein	39
Abbildung 36	Vergleich der mittleren Sauerstoffsättigung in Abhängigkeit von einer initialen Therapieempfehlung mit Coffein	40
Abbildung 37	Exemplarische Darstellung der Rohdaten vor Beginn der individualisierten Auswertung	41
Abbildung 38	Exemplarische Darstellung einer individualisiert ausgewerteten Aufzeichnung.....	42
Abbildung 39	Vergleich der unterschiedlichen Auswertungen des Zentrale-Apnoe-Index über sechs Monate	46
Abbildung 40	Vergleich der unterschiedlichen Auswertungen des Obstruktive-Apnoe-Index über sechs Monate	46
Abbildung 41	Vergleich der unterschiedlichen Auswertungen des Anteils der Periodischen Atmung über sechs Monate.....	47
Abbildung 42	Vergleich der unterschiedlichen Auswertungen des Desaturationsindex über sechs Monate	47
Abbildung 43	Prozentualer Anteil der Therapieempfehlung mit Coffein nach automatisierter und individualisierter Auswertung	49

9.3 DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben.

Mein Dank gilt zunächst Prof. Dr. med. Hans Proquitté, meinem Doktorvater, für die Überlassung des Themas, die hilfreichen Anregungen sowie die konstruktive Kritik bei der Erstellung dieser Arbeit.

Dr. med. Claus Doerfel danke ich besonders für die umfangreiche Literatur, die ich anfangs zum Einlesen erhalten durfte sowie die Einarbeitung in die Materie und die zahlreiche Zeit, die er vor allem zu Beginn hierfür investierte.

Des Weiteren möchte ich mich bei Dr. rer. pol. Thomas Lehmann aus dem Institut für Medizinische Statistik, Information und Dokumentation für die sehr gute Betreuung in den statistischen Fragestellungen und die unkomplizierte Zusammenarbeit bedanken.

Ein ganz besonderer Dank gilt dem kleinen Janosch und seinen Eltern, die mir die Möglichkeit gaben, Fotografien von Janosch anzufertigen und als Veranschaulichung in dieser Arbeit zu verwenden.

Ebenfalls möchte ich mich freundlichst bei Almut Heineck für die orthographischen Hilfestellungen bedanken.

Tief verbunden und dankbar bin ich außerdem meinem Ehemann Lars Eder, für seinen liebevollen Beistand, sein Verständnis als auch seine Motivation bei der Anfertigung dieser Dissertation. Außerdem danke ich ihm für den starken emotionalen Rückhalt über die Dauer meines gesamten Studiums.

Abschließend möchte ich mich ganz herzlich bei meinen Eltern Gudrun und Ingolf Müller bedanken, die mir mein Studium durch Ihre immerwährende und vielseitige Unterstützung ermöglicht haben und stets ein offenes Ohr für meine Sorgen hatten. Ihnen verdanke ich meinen bisherigen Lebensweg und ihnen soll diese Arbeit gewidmet sein.

9.4 LEBENSLAUF

Der Lebenslauf wurde von der Autorin zum Schutz personenbezogener Daten entfernt.

9.5 EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich- Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

- Dr. med. Claus Doerfel,
- Prof. Dr. med. Hans Proquitté und
- Dr. rer. pol. Thomas Lehmann.

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

.....
Ort, Datum

.....
Unterschrift des Verfassers